



**Universidade de
Aveiro**
2019

Departamento de Ciências Médicas

**Sara Daniela da
Conceição Ferreira**

**Características Radiómicas e o Estadiamento de
Tumores Cerebrais**



**Universidade de
Aveiro**

2019

Departamento de Ciências Médicas

**Sara Daniela da
Conceição Ferreira**

Características Radiómicas e o Estadiamento de Tumores Cerebrais

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tecnologias da Imagem Médica, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Augusto Silva, Professor Auxiliar do Departamento de Electrónica e Telecomunicações e Informática da Universidade de Aveiro e da Professora Doutora Ana Maria Tomé, Professora Associada do Departamento de Electrónica, Telecomunicações e Informática da Universidade de Aveiro.

Dedico esta dissertação aos meus pais. Pelo amor e força que sempre me deram para concretizar os meus sonhos e por me darem tudo aquilo que sempre precisei para me conseguir tornar, todos os dias, no melhor de mim.

o júri

presidente

Professora Doutora Paula Maria Vaz Martins
professora adjunta da Universidade de Aveiro

vogal - arguente principal

Doutor Miguel Angel Guevara Lopes
investigador sénior, Ccg: Centro de Computação Gráfica da Universidade do Minho

vogal - orientador

Professor Doutor Augusto Marques Ferreira da Silva
professor auxiliar da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Em primeiro lugar ao meu orientador Professor Doutor Augusto Silva, e também à minha co-orientadora Professora Doutora Ana Maria Tomé por todo o apoio, disponibilidade, opiniões e críticas que me concederam.

Ao Professor Doutor Pedro Sá Couto, pela enorme ajuda com o conteúdo estatístico, que sem a mesma não seria possível completar esta dissertação.

À Universidade de Aveiro, por toda a formação e conhecimento disponibilizado ao longo deste percurso académico.

Aos meus pais, que me educaram com amor e sempre acreditaram no melhor de mim.

Aos meus amigos e colegas, por toda a força e companheirismo ao longo desta fase.

palavras-chave

Ressonância Magnética, Gliomas, VASARI, *Radiomics*, *Machine Learning*

resumo

A Ressonância Magnética é a modalidade radiológica *gold standard* para o estudo dos gliomas cerebrais. O diagnóstico deste tipo de tumores é geralmente realizado tendo por base a metodologia VASARI, que consiste numa análise qualitativa das imagens obtidas por Ressonância Magnética, seguindo uma lista pré-definida de critérios. Com os avanços tecnológicos surgiu o conceito de *Radiomics*, que consiste num conjunto de descritores computacionais extraídos das imagens que possibilitam a análise quantitativa e mais objetiva das mesmas. Estas características foram submetidas a técnicas de *Machine Learning* utilizando o algoritmo *Random Forest*. Este procedimento permitiu estratificar estas características segundo a sua importância, comparar o desempenho entre ambas e contribuir para a previsão do diagnóstico e do grau tumoral. As classificações realizadas a partir das anotações VASARI apresentaram excelentes resultados ao demonstrarem grande coerência na identificação das características com maior peso no diagnóstico tumoral e no *outcome* clínico. Todavia observou-se que as características radiômicas, comparativamente às características VASARI apresentavam melhores resultados relativamente à previsão do diagnóstico tumoral. Apesar disto, as características texturais *gray-level co-occurrence matrices* demonstraram algumas limitações por não conseguirem medir parâmetros que se demonstraram determinantes na classificação tumoral, como as proporções com e sem realce tumoral. Contrariamente às características VASARI, poucas características radiômicas se evidenciaram durante o processo de estratificação por importância. Isto demonstrou que a previsão do diagnóstico e do grau tumoral, utilizando as características radiômicas foi realizado tendo por base um conjunto de características que se complementavam e contribuíam para as assinaturas radiômicas. Para além destas evidências, neste estudo foi também comprovada a importância da standardização de parâmetros de aquisição, processamento e avaliação das imagens de Ressonância Magnética.

keywords

Magnetic Resonance, Gliomas, VASARI, Radiomics, Machine Learning

abstract

Magnetic resonance imaging is the radiological gold standard technique for the study of brain gliomas. The diagnosis of this type of tumor is based on the VASARI methodology, which consists of a qualitative analysis, following a predefined list of criteria, of the magnetic resonance images. With technological advances the concept of Radiomics emerged, which consists of a set of computational descriptors extracted from the images that allow a quantitative and more objective analysis of them. These characteristics were submitted to Machine Learning techniques using the Random Forest algorithm. This procedure allowed stratifying these characteristics according to their importance, comparing the performance between them and contributing to the prediction of the diagnosis and tumor grade. The classifications made from the VASARI annotations presented excellent results by demonstrating great coherence in the identification of the most important features in tumor diagnosis and clinical outcome. However, it was observed that radiomic characteristics compared to VASARI characteristics presented better results when predicting the tumor diagnosis and tumor grade. Nevertheless, gray-level co-occurrence matrices textural characteristics demonstrated some limitations because they could not measure parameters that were determinant in tumor classification, such as proportions with and without tumor enhancement. Contrary to VASARI characteristics, few radiomic characteristics stood out during the process of stratification according to their importance. This demonstrated that the prediction diagnosis using the radiological characteristics was performed based on a set of characteristics that complemented each other and contributed to the radiomic signatures. In addition to this evidence, this study also proved the importance of standardization of parameters for acquisition, processing and evaluation of magnetic resonance images.

Índice Geral

1. Introdução.....	1
2. Fundamentação Teórica	4
2.1 Ressonância Magnética na avaliação dos gliomas	4
2.2 Classificação dos gliomas	9
2.3 Caracterização qualitativa/radiológica: <i>Visually Accessible Rembrandt Images</i> .	11
2.4 Caracterização quantitativa/radiômica: <i>Radiomics</i>	17
2.5 <i>Machine Learning</i>	23
2.5.1 Modelos supervisionados, não supervisionados e semi-supervisionados	23
2.5.2 Algoritmo de <i>Machine Learning</i> – <i>Random Forest</i>	24
3. Estudo de Campo	26
3.1 População e seleção da amostra.....	26
3.2 Análise de dados	29
3.2.1 1ª fase – Base de dados REMBRANDT	29
3.2.2 2ª fase – Base de dados TCGA-LGG	30
3.3 Resultados	33
3.3.1 1ª fase – Base de dados REMBRANDT	33
3.3.2 2ª fase – Base de dados TCGA-LGG	41
4. Discussão	49
5. Conclusão	55
Bibliografia.....	58
Anexos.....	66
Anexo 1 – Apresentação dos resultados do teste <i>Kendall's W</i> para as características VASARI ordinais.....	66
Anexo 2 – Apresentação dos resultados do teste de margem livre <i>Kappa</i> para as características VASARI nominais.	66

Anexo 3 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador para cada um dos neurorradiologistas.	67
Anexo 4 – Medições obtidas da importância das características VASARI para o primeiro neurorradiologista.	67
Anexo 5 – Medições obtidas da importância das características VASARI para o segundo neurorradiologista.	68
Anexo 6 – Medições obtidas da importância das características VASARI para o terceiro neurorradiologista.	69
Anexo 7 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do primeiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do segundo neurorradiologista.	70
Anexo 8 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do primeiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do terceiro neurorradiologista.	70
Anexo 9 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do segundo neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do primeiro neurorradiologista.	71
Anexo 10 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do segundo neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do terceiro neurorradiologista.	71
Anexo 11 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do terceiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do primeiro neurorradiologista.	72
Anexo 12 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do terceiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do segundo neurorradiologista.	72
Anexo 13 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do diagnóstico tumoral a partir da análise das características VASARI.	73

Anexo 14 – Medições obtidas da importância das características VASARI na previsão do diagnóstico tumoral.....	73
Anexo 15 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos astrocitomas a partir da análise das características VASARI.	74
Anexo 16 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligodendrogliomas a partir da análise das características VASARI.	74
Anexo 17 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligoastrocitomas a partir da análise das características VASARI.....	75
Anexo 18 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do grau tumoral a partir da análise das características VASARI.....	75
Anexo 19 – Medições obtidas da importância das características VASARI na previsão do grau tumoral.	76
Anexo 20 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 2 tumoral a partir da análise das características VASARI.....	77
Anexo 21 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 3 tumoral a partir da análise das características VASARI.....	77
Anexo 22 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do diagnóstico tumoral a partir da análise das características radiômicas.....	78
Anexo 23 – Medições obtidas das cinco características radiômicas mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral.	79
Anexo 24 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos astrocitomas a partir da análise das características radiômicas.	80
Anexo 25 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligodendrogliomas a partir da análise das características radiômicas.....	80
Anexo 26 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligoastrocitomas a partir da análise das características radiômicas.	81
Anexo 27 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do grau tumoral a partir da análise das características radiômicas.	81

Anexo 28 – Medições obtidas das cinco características radiômicas mais importantes na previsão do grau tumoral	82
Anexo 29 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 2 tumoral a partir da análise das características radiômicas.	83
Anexo 30 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 3 tumoral a partir da análise das características radiômicas.	83

Índice de Figuras

Figura 1 <i>Case courtesy of Dr David Mitchell, Radiopaedia.org, rID: 60648. Ponderação T1 pré-contraste (A) e T1 pós-contraste (B) num glioblastoma.</i>	5
Figura 2 Ponderações T1 pós-contraste com delimitação de ROIs correspondentes à necrose tumoral e ao realce associado à captação de contraste ⁽¹⁷⁾	5
Figura 3 <i>Case courtesy of Dr David Mitchell, Radiopaedia.org, rID: 60648. Ponderação T2 (A) e T2-FLAIR (B) num glioblastoma.</i>	6
Figura 4 Difusão (A) e mapa ADC (B) ⁽³⁵⁾	6
Figura 5 <i>Case courtesy of Dr Gagandeep Choudhary, Radiopaedia.org, rID: 11051. Espectroscopia num glioma com aumento da colina, diminuição do N-acetil aspartato e da creatina.</i>	7
Figura 6 <i>Case courtesy of Dr David Mitchell, Radiopaedia.org, rID: 60648. Perfusão em RM – rCBV (A e B) num glioblastoma.</i>	8
Figura 7 Tensor de difusão. Adaptado de (36).	8
Figura 8 Corte axial FLAIR com identificação de algumas características. Adaptado de (15).	15
Figura 9 Fases da caracterização quantitativa/radiômica. A - Aquisição de imagens, B - Segmentação de estruturas das imagens, C - extração de características, D - análise estatística das características. Adaptado de (9).	18
Figura 10 Representação de um GBM, com aquisição de imagens ponderadas em FLAIR (A) e T1 pós-contraste (B). A partir de um processo de segmentação foi possível precisar diferentes regiões da lesão tumoral observáveis em cada uma das ponderações e reuni-las numa imagem final (edema a azul, componente CET a amarelo e necrose a vermelho) ⁽⁴⁾ .19	
Figura 11 Características radiômicas que quantificam a intensidade, forma e textura tumoral. Adaptado de (18).	20
Figura 12 Representação de características computacionais. A partir de um corte axial na ponderação T1 (A e B) são obtidas características computacionais como o LBP (C), HOG (D), e SIFT (E) ⁽⁶⁾	22
Figura 13 Exemplo de uma RF ⁽⁷¹⁾	25
Figura 14 Demonstração das 3 tipos de ROIs existentes: a vermelho temos a zona de edema, a rosa a zona sem realce tumoral e a verde a zona com realce tumoral ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾	28

Figura 15 Exemplificação da marcação das ROIs nas ponderações FLAIR (A), T1 (B), T1 pós-contraste (C) e T2 (D) ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾	31
Figura 16 Exemplo de representação das características das ROIs correspondentes à área de tumor sem realce (A), edema (B) e tumor com realce (C). A vermelho podemos observar o valor de nível de cinzento mínimo e máximo para cada um.	31
Figura 17 Esquema exemplificativo de como obter o valor da precisão e da sensibilidade numa matriz de confusão 2x2 (VP – Verdadeiro positivo, FN – Falso negativo, FP – Falso positivo, VN – Verdadeiro negativo) ^(58,59)	39
Figura 18 Matriz de confusão comum aos três classificadores treinados com os dados dos respetivos neurorradiologistas.	40
Figura 19 Imagens representativas de algumas das características radiômicas GLCM mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral. A letra A corresponde a um astrocitoma, a letra B a um oligoastrocitoma e a letra C a um oligodendroglioma. O número 1 corresponde à característica GLCM contraste, o número 2 à energia e o número 3 à entropia \log_{10} ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾	45
Figura 20 Imagens representativas de algumas das características radiômicas GLCM mais importantes na previsão do grau tumoral. A letra A corresponde a um grau 2 e a letra B a um grau 3. Os números 1 e 3 correspondem à característica GLCM homogeneidade, e o número 2 à dissimilaridade ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 Características VASARI ^(26,41,42)	11
Tabela 2 Resultados dos testes de <i>Mann-Whitney U</i>	34
Tabela 3 Interpretação de uma matriz de confusão. Adaptado de 67.	38

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Gráfico de caixa de bigodes que explora a relação entre a variável idade e a variável diagnóstico.	33
Gráfico 2 Gráfico de caixa de bigodes que explora a relação entre a variável sobrevivência e a variável diagnóstico.	34
Gráfico 3 Gráfico representativo dos valores de IC (95%) obtido após realização do teste de margem livre <i>Kappa</i> para as variáveis VASARI nominais.	36
Gráfico 4 Histograma representativo dos pacientes com GBM (0) e sem GBM (1).	37
Gráfico 5 Histograma representativo dos pacientes com astrocitomas (1), oligoastrocitomas (2) e oligodendrogliomas (3).	41
Gráfico 6 Histograma representativo dos pacientes com grau 2 e grau 3 tumoral.	43
Gráfico 7 Histograma representativo dos pacientes com astrocitomas (1), oligoastrocitomas (2) e oligodendrogliomas (3).	44
Gráfico 8 Histograma representativo dos pacientes com grau 2 e grau 3 tumoral.	46

Lista de Siglas e Abreviaturas

ANN	– do inglês, <i>Artificial neural networks</i>
ASM	– do inglês, <i>Angular second moment</i>
CET	– do inglês, <i>Contrast-enhancing tumor</i>
DCE	– do inglês, <i>Dynamic contrast-enhanced</i>
DSC	– do inglês, <i>Dynamic susceptibility contrast</i>
DTI	– do inglês, <i>Diffusion tensor imaging</i>
DWI	– do inglês, <i>Diffusion-weighted imaging</i>
FLAIR	– do inglês, <i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
GBM	– Glioblastoma multiforme
GLCM	– do inglês, <i>Gray-level co-occurrence matrices</i>
GLRLM	– do inglês, <i>Gray-level run length matrix</i>
GLSZM	– do inglês, <i>Gray-level size zone matrices</i>
HOG	– do inglês, <i>Histogram of oriented gradients</i>
IC	– Intervalo de confiança
LBP	– do inglês, <i>Local binary patterns</i>
Mapa ADC	– do inglês, <i>Apparent diffusion coefficient map</i>
MRS	– do inglês, <i>Magnetic resonance spectroscopy</i>
MTT	– do inglês, <i>Mean transit time</i>
nCET	– do inglês, <i>Non-contrast-enhancing tumor</i>
n/a	- do inglês, <i>not applicable</i>
NGTDM	– do inglês, <i>Neighborhood gray tone difference matrix</i>
OV	– do inglês, <i>Overall survival</i>
PARKS	– do inglês, <i>Picture Archiving and Radiomics Knowledge Systems</i>
PFS	– do inglês, <i>Progression-free survival</i>
rCBF	– do inglês, <i>Relative cerebral blood flow</i>
rCBV	– do inglês, <i>Relative cerebral blood volume</i>
REMBRANDT	– do inglês, <i>The Repository of Molecular Brain Neoplasia Data</i>

RF – do inglês, *Random forests*

RM – Ressonância Magnética

ROI – do inglês, *Region of interest*

SIFT – do inglês, *Scale-invariant feature transform*

SVM – do inglês, *Support vector machines*

T1Gd – T1 pós-contraste

TC – Tomografia Computadorizada

TCIA – do inglês, *The Cancer Imaging Archive*

TCGA-LGG – do inglês, *The Cancer Genome Atlas Low Grade Glioma*

TJU - do inglês, *Thomas Jefferson University*

VASARI – do inglês, *Visually Accessible Rembrandt Images*

WHO – do inglês, *World Health Organization Classification*

1. Introdução

A Imagiologia é uma mais-valia na atividade médica e um instrumento importante no apoio à decisão clínica e na prestação de cuidados médicos personalizados ⁽¹⁻³⁾. A Ressonância Magnética (RM) é considerada a modalidade radiológica *gold standard* para o estudo de tumores cerebrais por não utilizar radiação ionizante, e devido à elevada sensibilidade e resolução de contraste na distinção de tecidos moles ⁽³⁻¹⁰⁾. Para além deste método de imagem médica providenciar informação de uma forma não invasiva, possibilita ainda a deteção precoce de lesões tumorais com a sua caracterização fenotípica e respetivo diagnóstico ^(3,4,6,11). Na RM multi-paramétrica são combinadas diferentes ponderações e sequências de pulsos com o objetivo de obter informação estrutural complementar ao diagnóstico ⁽¹²⁾. Toda esta informação é posteriormente analisada de forma que seja definido o plano de tratamento mais adequado ao estadiamento da neoplasia cerebral, com monitorização da progressão do mesmo por RM ^(3,5,13).

As lesões tumorais surgem a partir da proliferação anormal das células, que pode resultar em tumores benignos ou tumores malignos. O glioblastoma é classificado como a categoria mais agressiva dos gliomas, que se apresentam como as neoplasias malignas mais comuns do sistema nervoso ^(12,14,15). No entanto existem diversos tipos de gliomas que devem ser classificados tendo por base um conjunto de características específicas e *standard* ^(7,12,14,15). Foi então criada a terminologia VASARI (*Visually Accessible Rembrandt Images*) que engloba um conjunto de características qualitativas descritivas das lesões tumorais em RM, como a localização, a morfologia, a caracterização das margens e dos tecidos envolventes, etc. ^(6,7,9,15,16).

Com a utilização de algoritmos, atualmente é possível extrair das imagens médicas um grande número de características quantitativas através da análise das características radiológicas. O agrupamento de grandes quantidades de informação possibilita a elaboração de bases de dados de apoio à decisão médica. A partir destas características quantitativas, designadas por *Radiomics*, podemos contribuir para uma classificação mais precisa e não invasiva dos fenótipos das lesões tumorais. Deste modo podemos afirmar que os *Radiomics* podem assumir um papel importante no diagnóstico e prognóstico, assim como no planeamento terapêutico personalizado. Para além disto, os pacientes podem ser agrupados segundo grupos de sobrevivência com base em modelos preditivos de *outcomes* clínicos que

relacionam características radiológicas com características demográficas, clínicas, genótípicas, etc. ^(1,3-6,8,11,12,15-24). Na avaliação dos *outcomes* é de igual forma importante ter em atenção dois fatores essenciais: o *progression-free survival* (PFS), que se define pelo tempo decorrido desde o início/fim do tratamento de uma lesão no qual o paciente vive sem degradação do seu nível de vida; o *overall survival* (OS), que consiste no tempo decorrido desde o diagnóstico/início do tratamento no qual o paciente permanece vivo ^(25,26).

As técnicas de *Machine Learning* ou de aprendizagem automática englobam um conjunto de algoritmos computacionais que realizam a classificação de achados imagiológicos e/ou a previsão de *outcomes* de interesse clínico. É de salientar a importância desta ferramenta na caracterização radiómica, por ser capaz de interpretar imagens médicas complexas de forma autónoma e avaliar objetivamente características que estão para além do visível macroscopicamente ^(13,27-30).

O objetivo deste estudo é determinar se as características radiómicas possuem melhor desempenho na previsão do diagnóstico e do grau tumoral, em comparação com as características VASARI. Utilizando técnicas de aprendizagem automática pretende-se também determinar as características qualitativas e quantitativas mais importantes na previsão do diagnóstico e do grau tumoral. Os parâmetros de um modelo de aprendizagem automática são adaptados a partir de exemplos aplicados na fase de treino. Se o modelo estiver convenientemente treinado será então capaz de prever correctamente novos exemplos. Com base nisto, e se a ferramenta for viável, pode ser posteriormente aplicada em larga escala no estudo de gliomas. Isto permitiria ultrapassar obstáculos na análise destas neoplasias cerebrais, por facultar a possibilidade de uma caracterização mais precisa, com melhor relação custo-eficácia e de uma forma não invasiva.

Para o desenvolvimento desta dissertação foi realizada uma revisão bibliográfica recorrendo-se a motores de busca online como a *PubMed*, *ScienceDirect* e Portal RCAAP. Para além disto foi também feito um trabalho de campo com a análise de duas bases de dados, ambas obtidas a partir do repositório *The Cancer Imaging Archive* (TCIA): a base de dados *The Repository of Molecular Brain Neoplasia Data* (REMBRANT) e a base de dados *The Cancer Genome Atlas Low Grade Glioma* (TCGA-LGG) ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾.

Este documento está organizado em cinco capítulos: o primeiro capítulo é referente à introdução; o segundo capítulo à fundamentação teórica da dissertação, que se divide em

diversas secções que abordam temas acerca da RM, dos gliomas, das VASARI e *Radiomics*, assim como das técnicas de *Machine Learning*; o terceiro capítulo está associado ao estudo de campo, que por sua vez também se divide em várias secções que abordam a população e seleção da amostra do estudo, a análise de dados e os respectivos resultados; o quarto capítulo diz respeito à discussão e por fim, o quinto capítulo à conclusão.

2. Fundamentação Teórica

A fundamentação teórica está estruturada em 5 secções, sendo atribuído à primeira uma breve revisão bibliográfica acerca da RM no estudo dos gliomas. A segunda secção aborda a classificação destas neoplasias, a terceira e quarta secção fazem referência, respetivamente, aos métodos de avaliação qualitativa e quantitativa dos gliomas em imagens de RM. Por fim, na quinta e última secção é desenvolvida a importância dos modelos de aprendizagem automática e as suas aplicações na RM.

2.1 Ressonância Magnética na avaliação dos gliomas

A utilização de métodos invasivos, como as biópsias, na análise histológica/celular dos gliomas é uma alternativa limitada e nem sempre eficaz: o material biológico recolhido pode não ser suficiente/representativo do tumor ou a lesão pode não ser biopsável. Para além disto, os gliomas são tumores heterogêneos espacial e temporalmente, o que implicaria a necessidade de biópsias recorrentes de modo a acompanhar a evolução tumoral. Por este motivo, e como já foi acima referido, a RM é considerada uma mais-valia no estudo destas neoplasias dado que permite avaliar a heterogeneidade intra e extra-tumoral ao longo do tempo ^(3,6,8,11,13,15,16,19,23,31).

O protocolo utilizado no estudo de tumores cerebrais varia entre instituições, o que dificulta os processos de comparação de dados entre as mesmas ^(1,15). Assim sendo, o protocolo definido deve ser padronizado, recorrendo-se à aquisição de imagens de alta resolução com a mesma intensidade de campo magnético, campo de visão e espessura de corte ^(1,2,16,21), de modo a eliminar divergências na análise de resultados.

O gadolínio é um meio de contraste endovenoso paramagnético que permite o *enhancement*/realce de sinal em tumores cerebrais devido à diminuição dos tempos T1 dos tecidos, sendo utilizado na avaliação da dinâmica vascular e na delimitação das margens das neoplasias. Este realce ocorre devido à existência de uma elevada perfusão do produto de contraste nas células tumorais que está associada à quebra da barreira hematoencefálica. A aquisição de sequências pré e pós contraste ponderadas em T1 (*Dynamic contrast-enhanced* ou DCE) nos 3 planos ⁽³²⁾ possibilitam a diferenciação de lesões tumorais que surgem com maior intensidade de sinal comparativamente às regiões normais envolventes. Desta forma, o DCE apresenta destaque na monitorização da resposta tumoral às terapias. Para além disto,

facilita a identificação de lesões metastáticas e a análise de regiões intra-tumorais, identificando áreas necróticas que surgem com hipossinal como é possível visualizar na Figura 1 e Figura 2 ^(3,8,9,18,21,31,33).

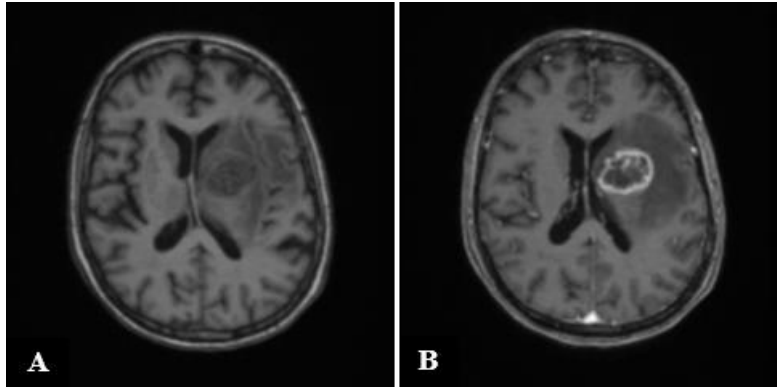


Figura 1 Case courtesy of Dr David Mitchell, Radiopaedia.org, rID: 60648. Ponderação T1 pré-contraste (A) e T1 pós-contraste (B) num glioblastoma.

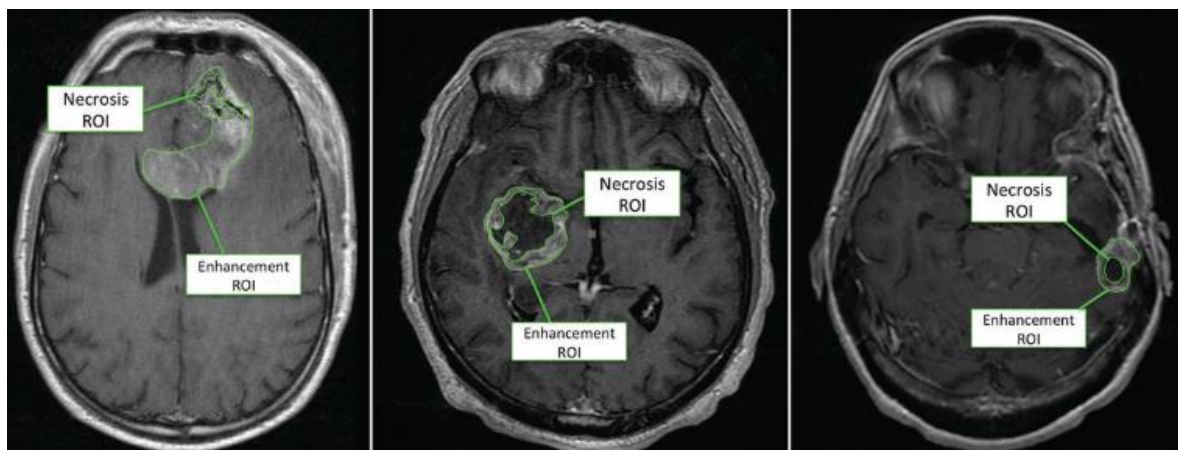


Figura 2 Ponderações T1 pós-contraste com delimitação de ROIs correspondentes à necrose tumoral e ao realce associado à captação de contraste ⁽¹⁷⁾.

Nas aquisições 2D as imagens são obtidas corte a corte, ao contrário das aquisições 3D em que é adquirido um volume de imagem. Tendo em conta que numa aquisição volumétrica não existe espaçamento entre cortes, a resolução sinal-ruído é superior, o que possibilita a deteção de pequenas lesões que poderiam passar despercebidas numa aquisição sequencial ⁽³³⁾. Por vezes é realizada a DCE com recurso à aquisição volumétrica ^(13,34).

As sequências ponderadas em T2 são aplicadas no estudo dos gliomas por permitirem a avaliação de regiões com conteúdo líquido, e são usualmente combinadas com sequências de inversão-recuperação com atenuação de fluidos (*Fluid attenuated inversion recovery* ou FLAIR). O T2-FLAIR permite a avaliação de tumores infiltrativos devido à atenuação

sofrida pelo líquido cefalorraquidiano, que resulta na melhoria da distinção do edema associado à neoplasia tumoral que surge com hipersinal ^(6-8,13,21,33). A Figura 3 apresenta exemplos destas duas ponderações.

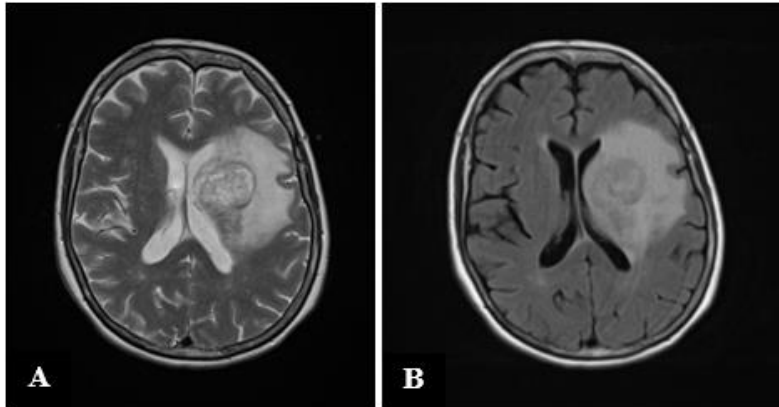


Figura 3 Case courtesy of Dr David Mitchell, Radiopaedia.org, rID: 60648. Ponderação T2 (A) e T2-FLAIR (B) num glioblastoma.

A difusão (*Diffusion-weighted imaging* ou DWI) permite caracterizar a arquitetura celular dos tecidos cerebrais, identificando alterações na difusão livre das moléculas de água ^(4,6,8,21). Tecidos com restrição da difusão surgem com perda de sinal, que pode ser quantificada a partir do mapa de coeficiente de difusão aparente (*Apparent diffusion coefficient map* ou mapa ADC) ^(7,33). Existem autores que defendem que a utilização da difusão em conjunto com mapa ADC permite avaliar a morte celular associada aos tratamentos ⁽⁸⁾. Ambas as técnicas se encontram representadas na Figura 4.

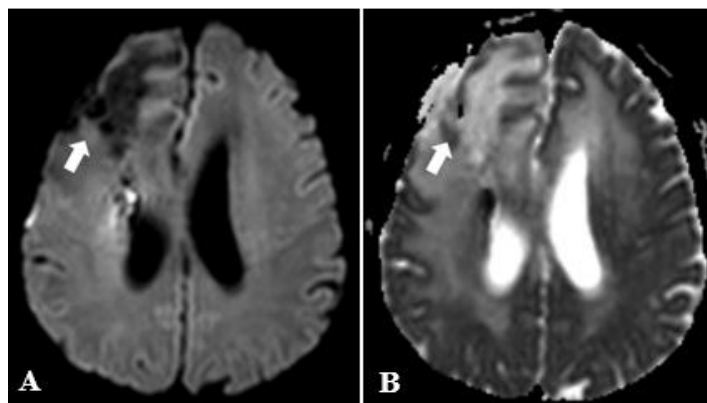


Figura 4 Difusão (A) e mapa ADC (B) ⁽³⁵⁾.

Para além destas sequências existem outras que fornecem outro tipo de informação acerca destas lesões tumorais ^(4,6):

- Na Figura 5 observamos a espectroscopia (*Magnetic resonance spectroscopy* ou MRS) que permite distinguir tecidos neoplásicos de tecidos normais, ao identificar os limites da lesão tumoral e avaliar o seu metabolismo a partir do estudo dos padrões espectrais dos metabolitos no parênquima cerebral ^(15,32). Numa situação de lesão neoplásica, metabolitos como o N-acetil aspartato e a creatina irão apresentar-se em concentrações baixas, e a colina e lactato em concentrações altas ⁽³²⁾;

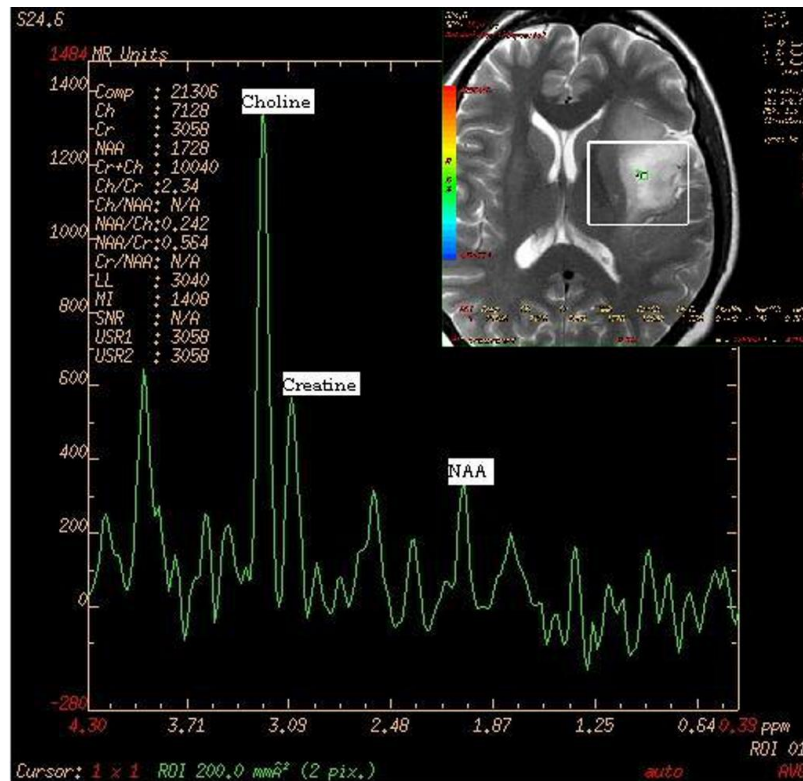


Figura 5 Case courtesy of Dr Gagandeep Choudhary, Radiopaedia.org, rID: 11051. Espectroscopia num glioma com aumento da colina, diminuição do N-acetil aspartato e da creatina.

- Na Figura 6 encontra-se representada a *dynamic susceptibility contrast* (DSC), que consiste numa técnica de perfusão que permite estudar o volume sanguíneo relativo (*relative cerebral blood volume* ou rCBV), o fluxo sanguíneo relativo (*relative cerebral blood flow* ou rCBF) e o tempo médio de trânsito (*mean transit time* ou MTT) do gadolínio nos vasos sanguíneos em ponderações T2* ^(7,32). O rCBV é bastante útil na avaliação precoce da lesão, por permitir anteceder em vários meses o seu aumento de realce na ponderação T1 pós-contraste ⁽¹⁰⁾. Estudos realizados determinaram que a perfusão permitia diferenciar vários subtipos de neoplasias

cerebrais, e que a incorporação do rCBV no protocolo base de RM era uma mais-valia na diferenciação entre lesões de alto e baixo grau ⁽¹³⁾;

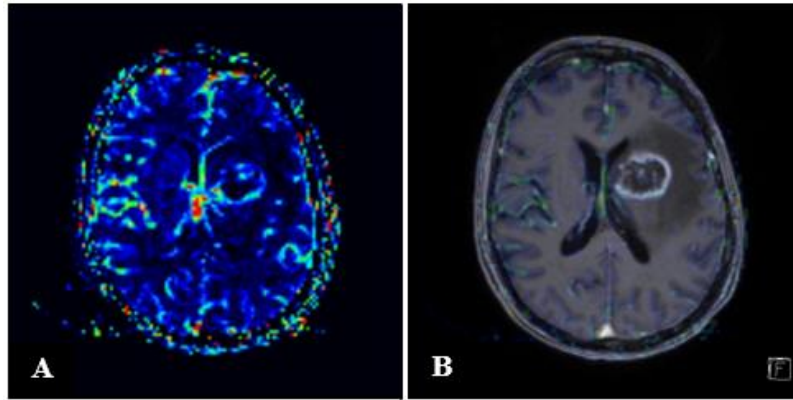


Figura 6 Case courtesy of Dr David Mitchell, Radiopaedia.org, rID: 60648. Perfusão em RM – rCBV (A e B) num glioblastoma.

- Por último, a Figura 7 representa uma imagem correspondente ao tensor de difusão (*Diffusion tensor imaging* ou DTI), que consiste numa técnica de difusão que permite avaliar as fibras neurais da substância branca ao quantificar a direção das moléculas de água, detetando possíveis alterações associadas a lesões cerebrais ⁽⁷⁾.

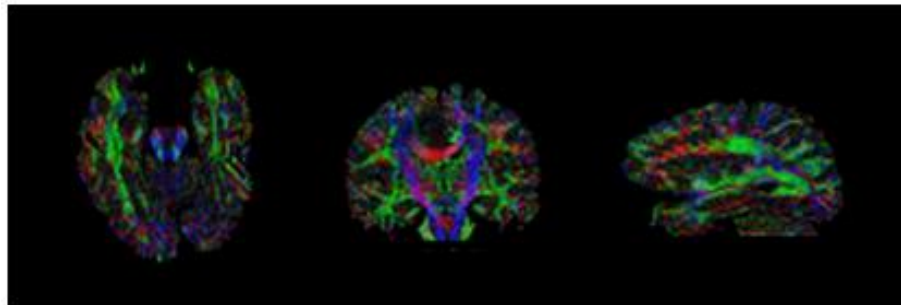


Figura 7 Tensor de difusão. Adaptado de (36).

2.2 Classificação dos gliomas

Os gliomas são classificados pela 2016 *World Health Organization Classification* (WHO) *of Tumors of the Central Nervous System*. Esta classificação estratifica os gliomas entre o grau I e o grau IV numa perspectiva 2D ^(3,37,38), e divide-os em dois grupos: as neoplasias difusas ou infiltrativas do parênquima cerebral, que são consideradas as neoplasias mais comuns do sistema nervoso central; as neoplasias não difusas ou não infiltrativas, que possuem margens bem definidas. As neoplasias não difusas incluem o astrocitoma pilocítico que se apresenta com um grau WHO I, já as neoplasias difusas variam entre o grau WHO II, WHO III e IV. Os astrocitomas podem ir do grau WHO II ao grau WHO IV, e os oligodendrogliomas do grau WHO II ao grau WHO III. Alguns autores afirmam que os gliomas de baixo grau correspondem ao grau WHO II e os gliomas de alto grau ao grau WHO III e IV ^(6,9,10). Outros defendem que os gliomas de baixo grau englobam tanto o grau WHO II como o III ^(5,13,38).

Os astrocitomas têm origem nos astrócitos, os oligodendrogliomas nos oligodendroglíócitos e os oligoastrocitomas possuem um fenótipo misto de astrocitoma e oligodendroglioma.

Do grau WHO II fazem parte os astrocitomas difusos, os oligodendrogliomas e os oligoastrocitomas. O grau WHO III engloba as neoplasias anaplásicas, sendo elas o astrocitoma anaplásico, o oligodendroglioma anaplásico e o oligoastrocitoma anaplásico. Por fim, a classificação WHO IV inclui o glioblastoma também conhecido como glioblastoma multiforme (GBM), considerado o tipo de astrocitoma mais comum em adultos e o mais agressivo ^(6,9,10,12,13,17,26,32,37,38). Apesar desta agressividade crescente, alguns GBM apresentam características de tumores primários, e alguns tumores primários sugerem sinais de evolução de graus mais elevados ⁽¹⁵⁾.

Como já foi anteriormente referido, os gliomas são neoplasias cerebrais temporalmente e espacialmente heterogêneas, cuja heterogeneidade inter e intra-tumoral varia com o grau de severidade associado ^(8,11,16,31,39,40). Embora a proliferação celular ocorra a partir de uma célula mãe, cada divisão pode originar um novo subconjunto de células tumorais geneticamente distintas. Isto vai influenciar os fatores morfológicos, fisiológicos e biológicos das células neoplásicas que se vão adaptar ao microambiente a que estão

envolvidas ^(9,40). A gravidade do GBM está diretamente relacionada com a sua grande heterogeneidade molecular e genômica que se desenvolve numa fase precoce, refletindo-se em diferentes respostas para um mesmo tipo de tratamento e num aumento da resistência tumoral ao mesmo ^(2,7,8,15,29).

2.3 Caracterização qualitativa/radiológica: *Visually Accessible Rembrandt Images*

A classificação VASARI baseia-se num conjunto de características qualitativas que permitem descrever a morfologia e classificar os gliomas com base em imagens de RM ^(4,41). Apesar de ser constituída maioritariamente por características qualitativas, a VASARI inclui também um conjunto de características semi-quantitativas, sendo considerada uma tentativa de transição entre uma avaliação qualitativa subjetiva e uma avaliação quantitativa objetiva ⁽⁴⁾. Esta *guideline* engloba 30 características visuais que estão representadas na Tabela 1, no entanto são apenas 24 as mais utilizadas na classificação dos gliomas (1-25, excluindo a 15) ^(5,41).

A marcação dos contornos do glioma deve ser realizada numa imagem no plano axial da sequência FLAIR que demonstre o maior eixo tumoral, como se observa na Figura 8. Todavia, os outros planos devem ser utilizados sempre que surjam dúvidas associadas à delimitação dos contornos ⁽⁴¹⁾. A partir da segmentação 2D é possível realizar a segmentação 3D, que possibilita a extração de uma maior quantidade de informação comparativamente à primeira técnica ^(4,9). As sequências T1 pré-contraste, T1 pós-contraste, T2 e T2-FLAIR são por regra as utilizadas na análise das características VASARI ⁽¹⁵⁾.

Tabela 1 Características VASARI ^(26,41,42).

* contrast-enhancing tumor

** non-contrast-enhancing tumor

n/a – not applicable

Número - Nome	Descrição	Opção
1 – <i>Tumor location</i>	Localização do epicentro geográfico do maior componente tumoral (CET* ou nCET**).	1 – Frontal 2 – Temporal 3 – Insular 4 – Parietal 5 – Occipital 6 – Tronco cerebral 7 – Corpo caloso
2 – <i>Side of lesion center</i>	Lado do epicentro tumoral.	1 – Direito 2 – Centro/bilateral 3 – Esquerdo

3 – <i>Eloquent brain</i>	O componente tumoral (CET ou nCET) provoca algum envolvimento do córtex eloquente ou da substância branca subcortical adjacente a este? (múltiplas respostas permitidas)	1 – Nenhum 2 – Motor de fala 3 – Discurso recetivo 4 – Motor 5 – Visão
4 – <i>Enhancement quality</i>	Aumento do realce tumoral, parcial ou total, em sequências T1 pós-contraste comparativamente às sequências T1 pré-contraste.	1 – Nenhum 2 – Mínimo 3 – Marcado
5 – <i>Proportion enhancement</i>	Proporção visualmente estimada entre o componente CET e a totalidade do tumor.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100%
6 – <i>Proportion nCET</i>	Proporção visualmente estimada entre componente nCET e a totalidade do tumor.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100%
7 – <i>Proportion necrosis</i>	Proporção visualmente estimada entre a região de necrose e a totalidade do tumor.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100%
8 – <i>Cysts</i>	Presença ou não de quistos.	1 – Não 2 – Sim
9 – <i>Multifocal or multicentric</i>	Multifocal – Existência de pelo menos uma região de CET ou nCET que não é contígua com a lesão principal e situa-se fora de região de anormalidade. Disseminação pelas comissuras, LCR, etc., ou metástases. Multicêntrico – Existência de diferentes focos de lesão distanciados. Gliomatose – Transformação neoplástica de grande parte da substância branca de um hemisfério.	1 – n/a (focal) 2 – Multifocal 3 – Multicêntrico 4 – Gliomatose

10 – T1/FLAIR ratio	Comparação visual entre o tamanho tumoral em T1 pré-contraste e FLAIR.	1 – Expansiva (T1 pré-contraste ~ FLAIR) 2 – Misto (T1 pré-contraste < FLAIR) 3 – Infiltrativo (T1 pré-contraste << FLAIR)
11 – Thickness of enhancing margin	Espessura do realce das margens tumorais.	1 – n/a 2 – Nenhum 3 – Fino (<3 mm) 4 – Grosso (>3 mm) 5 – Sólido
12 – Definition of the enhancing margin	Definição do realce das margens tumorais.	1 – n/a 2 – Bem definido 3 – Mal definido
13 – Definition of the non-enhancing margin	Definição das margens tumorais sem realce.	1 – n/a 2 – Bem definido 3 – Mal definido
14 – Proportion of edema	Proporção visualmente estimada entre a região de edema vasogénico e a totalidade do tumor.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100%
15 – Edema crosses midline	Invasão do hemisfério contralateral pelo edema. Exclusivo de tecido ipsilateral herniado.	1 – n/a 2 – Não 3 – Sim
16 – Hemorrhage	Presença de hemorragia no parênquima cerebral.	1 – Não 2 – Sim
17 – Diffusion	Restrição ou não da difusão no componente CET ou nCET do tumor. Utilizar CET se presente.	1 – Sem imagem (proporção não relevante) 2 – Sem restrição 3 – Com restrição 4 – Misto
18 – Pial invasion	Realce da pia-máter adjacente ao componente CET ou nCET do tumor.	1 – Não 2 – Sim
19 – Ependymal invasion	Realce da superfície ependimal adjacente ao componente CET ou nCET do tumor.	1 – Não 2 – Sim
20 – Cortical involvement	Distinção entre o componente CET ou nCET do tumor e o córtex cerebral adjacente.	1 – Não 2 – Sim
21 – Deep white matter invasion	Invasão da cápsula interna, corpo caloso ou tronco cerebral pelo componente CET ou nCET do tumor.	1 – Não 2 – Sim
	Invasão da substância branca do hemisfério contralateral pelo componente	1 – n/a 2 – Não

22 – <i>nCET tumor crosses midline</i>	nCET. Não aplicável a tecido ipsilateral herniado.	3 – Sim
23 – <i>Enhancing tumor crosses midline</i>	Invasão da substância branca do hemisfério contralateral pelo componente CET. Não aplicável a tecido ipsilateral herniado.	1 – n/a 2 – Não 3 – Sim
24 – <i>Satellites</i>	Região de realce não contínuo em redor da lesão tumoral.	1 – Não 2 – Sim
25 – <i>Calvarial remodeling</i>	Erosão da tábua óssea interna.	1 – Não 2 – Sim
26 – <i>Extent of resection of enhancing tumor</i>	Extensão do componente CET removido. Avaliação do tumor residual.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100% 9 – Indeterminado
27 – <i>Extent of resection of nCET</i>	Extensão do componente nCET removido. Avaliação do tumor residual.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100% 9 – Indeterminado
28 – <i>Extent of resection of edema</i>	Extensão do edema vasogénico removido. Avaliação do tumor residual.	1 – n/a 2 – 0% 3 – <5% 4 – 6-33% 5 – 34-67% 6 – 68-95% 7 – >95% 8 – 100% 9 – Indeterminado
29/30 – Lesion size	Tamanho da lesão no eixo <i>x</i> e <i>y</i> . O maior eixo transversal medido numa imagem axial na ponderação T2.	1 – <0.5cm 2 – 0.5 cm 3 – 1.0 cm 4 – 1.5 cm 5 – 2.0 cm 6 – 2.5 cm 7 – 3.0 cm 8 – 3.5 cm 9 – 4.0 cm 10 – 4.5 cm 11 – 5.0 cm

		12 – 5.5 cm
		13 – 6.0 cm
		14 – 6.5 cm
		15 – 7.0 cm
		16 – 7.5 cm
		17 – 8.0 cm
		18 – > 8.0 cm

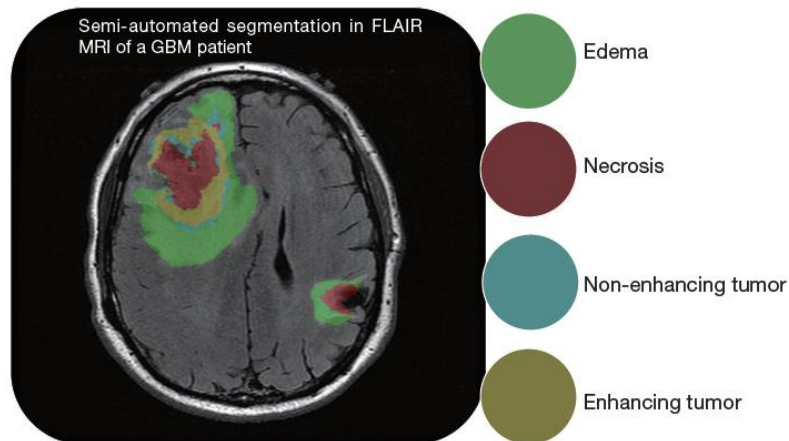


Figura 8 Corte axial FLAIR com identificação de algumas características. Adaptado de (15).

Os gliomas de baixo grau possuem margens mal definidas, apresentando uma diminuição de sinal na ponderação T1 e um aumento de sinal na ponderação T2, sem captação de contraste com realce tumoral. Todavia, a ausência de realce pode estar associada à presença de um glioma de alto grau, dado que esta característica é pouco discriminatória. Os gliomas de alto grau apresentam geralmente paredes irregulares que captam contraste, edema vasogênico circundante, heterogeneidade acentuada e um foco central de necrose. Apesar disto, existem determinadas características que ao serem avaliadas individualmente, nem sempre traduzem um resultado compatível com a histologia do tumor ⁽³²⁾.

Regra geral, o GBM surge na ponderação T1 pré e pós-contraste com iso/hipossinal devido ao aumento da água livre presente no parênquima cerebral. Na ponderação T1 pós-contraste é possível verificar a presença de um núcleo centralizado ou difuso de necrose, e a captação de contraste à periferia de uma forma irregular. Na ponderação T2 e ponderação FLAIR, o GBM surge com hipersinal acentuado devido à presença de edema vasogênico ou de regiões de nCET ^(7,15,32). É possível diferenciar o edema vasogênico pelo fato de este se apresentar com maior sinal que o componente nCET ⁽⁷⁾.

A partir de investigações realizadas chegou-se à conclusão que a relação entre o aumento do maior eixo da lesão tumoral e uma proporção de realce superior a 33% era determinante na diminuição do tempo de sobrevivência do paciente, assim como a invasão da cápsula interna, corpo caloso, tronco cerebral e superfície ependimal num estudo realizado por *Colen and colleagues* ⁽⁴⁾.

2.4 Caracterização quantitativa/radiômica: *Radiomics*

O termo *radiogenomics* diz respeito à relação entre os fenótipos radiológicos de uma neoplasia e a sua expressão genética. Nesta análise são definidos biomarcadores de imagem capazes de auxiliar no diagnóstico e na previsão da resposta da lesão aos tratamentos. Esta prática não invasiva permite avaliar as assinaturas moleculares dos diferentes subtipos de gliomas a partir da criação de mapas genômicos. Autores ⁽¹⁵⁾ mencionam que, a partir do *radiogenomics*, seja possível identificar os gliomas de baixo grau com propensão a evoluir para gliomas de alto grau. Apesar da pertinência desta prática é de salientar que este estudo não aborda qualquer tipo de relação entre gliomas e biomarcadores genéticos. Todavia, uma avaliação quantitativa das imagens médicas implica sempre a identificação da área ou áreas em estudo das lesões tumorais. Vários estudos ⁽⁶⁾ determinaram que a utilização de ROIs que abrangiam o volume tumoral na sua totalidade permitiram extrair características quantitativas capazes de diferenciar diversas categorias de glioblastomas. Outros estudos ⁽⁹⁾ revelaram que o mesmo se aplicava a outros subtipos de gliomas, onde foi possível caracterizar a lesão e determinar a sua agressividade. No entanto, devido à heterogeneidade fenotípica e genotípica destas lesões, existe a necessidade da utilização de ROIs regionais que permitam caracterizar a heterogeneidade espacial de regiões tumorais distintas ^(1,2,6,7,9,16–18,24,26,31,43).

Como já foi referido anteriormente, os métodos qualitativos semânticos de avaliação de imagens de RM são processos demorados e subjetivos e, como tal, sujeitos a erros de interpretação devido à frequente variabilidade inter-observador. Para além disto, não podem ser generalizados para a totalidade do tumor. Deste modo, e com o apoio dos avanços tecnológicos na Imagiologia tem-se vindo a procurar definir características quantitativas computacionais que permitam ultrapassar esta dificuldade. Estas características são designadas por *Radiomics*, sendo todo o seu conjunto denominado por *Radiome*, e têm o objetivo de suportarem modelos de classificação reprodutíveis no estadiamento de gliomas. Os *Radiomics* são indicados na avaliação da heterogeneidade intra-tumoral e são passíveis

de ser aplicados a todo o volume tumoral ^(1,2,4,6,8,11,15,16,22-24,31). O processo de obtenção destas características encontra-se ilustrado na Figura 9.

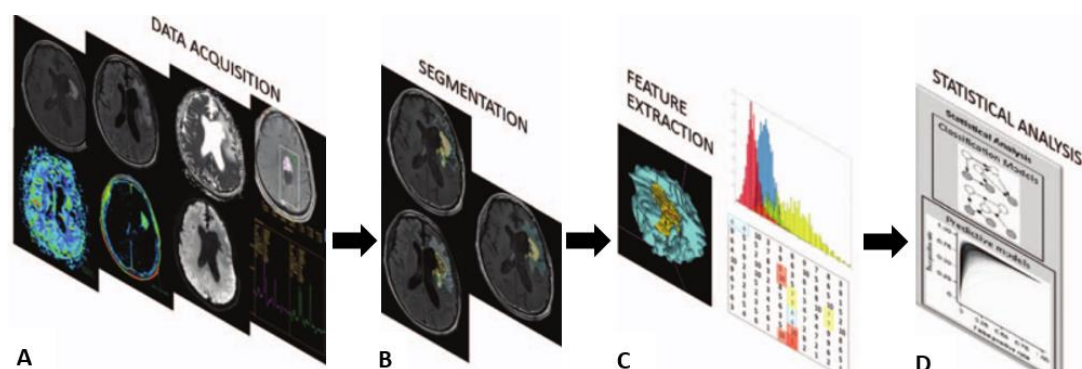


Figura 9 Fases da caracterização quantitativa/radiômica. A - Aquisição de imagens, B - Segmentação de estruturas das imagens, C - extração de características, D - análise estatística das características. Adaptado de (9).

Estes dados são extraídos utilizando *regions of interest* (ROIs) que podem ser definidas de forma automática ou semi-automática por Radiologistas experientes. A ROI deve englobar todo o tumor ou apenas uma parte específica do mesmo ^(6,8,15,16,19,21,24). A segmentação automática e/ou semi-automática permite ultrapassar ou minimizar a variabilidade inter-observador, os erros de interpretação e o elevado tempo associado ao processo de segmentação manual. Enquanto na segmentação automática são utilizados algoritmos computacionais, na segmentação semi-automática existe um processo interativo onde grande parte da segmentação é realizada pelo computador com pouca intervenção de um utilizador experiente ^(9,11,18,21,24,31). Estudos realizados chegaram à conclusão que existe uma menor variabilidade de características quantitativas extraídas a partir de processos de segmentação semi-automática comparativamente aos processos de segmentação automática, ou seja é recomendável a intervenção de um operador experiente devido à heterogeneidade destas lesões ^(9,16,18). A partir do processo segmentação de imagem em RM é possível discriminar diferentes componentes da lesão tumoral numa só imagem ao se combinar distintas ponderações, como é possível observar na Figura 10 ^(4,16).

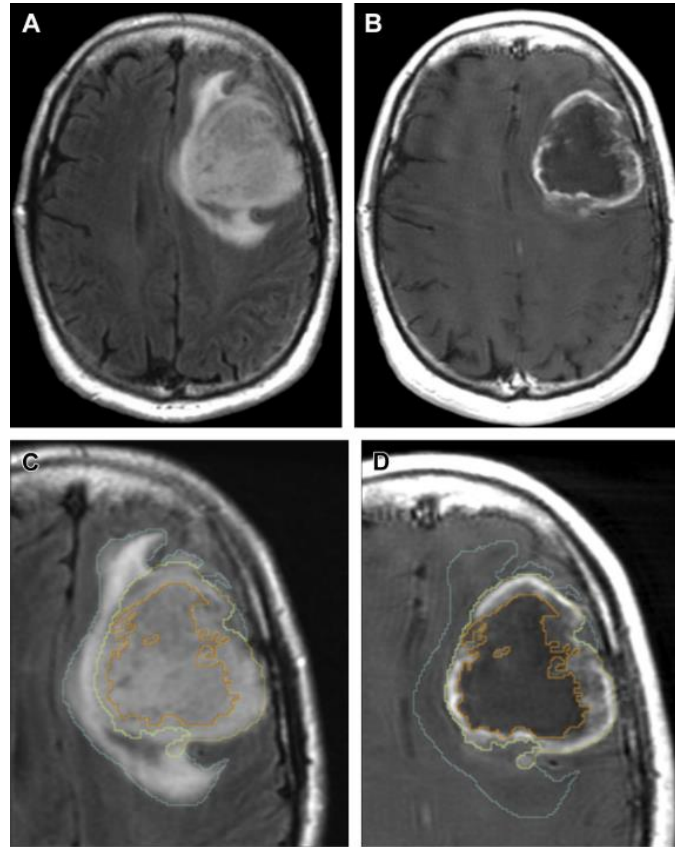


Figura 10 Representação de um GBM, com aquisição de imagens ponderadas em FLAIR (A) e T1 pós-contraste (B). A partir de um processo de segmentação foi possível precisar diferentes regiões da lesão tumoral observáveis em cada uma das ponderações e reuni-las numa imagem final (edema a azul, componente CET a amarelo e necrose a vermelho) ⁽⁴⁾.

Os *Radiomics* obtidos a partir de imagens de alta resolução utilizam descritores de imagem que permitem quantificar as características fenotípicas do tumor, e consequentemente realizar a sua estratificação por grau e estadio, assim como a previsão da sobrevivência dos pacientes de uma forma não invasiva ^(1,2,4,5,8,12,15,18,19,24,31). Deste modo fundamenta-se a convicção que as características macroscópicas radiológicas das neoplasias estão diretamente relacionadas com as suas características microscópicas, como determinados aspetos associados às atividades celulares (proliferação celular, formação de vasos sanguíneos, etc) ^(4,6,11). Existem diferentes descritores radiômicos que podem ser agrupados consoante as características a que estão associados: morfologia, intensidade e textura ⁽¹⁴⁾. Estes descritores encontram-se ilustrados na Figura 11.

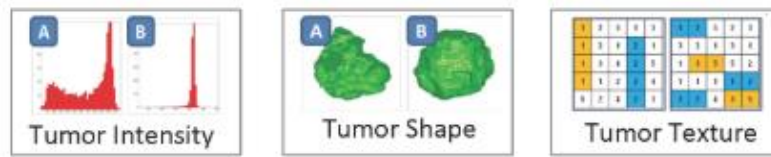


Figura 11 Características radiômicas que quantificam a intensidade, forma e textura tumoral. Adaptado de (18).

As características morfológicas estão associadas à geometria da ROI, como a área, o volume, o eixo longo e eixo curto, a esfericidade e asfericidade, etc ^(8,21,44).

Os histogramas permitem avaliar a distribuição de classes de intensidade dos voxels a partir da análise de parâmetros como a média, o valor máximo e valor mínimo, o desvio padrão, a assimetria (medida da simetria do histograma) e a curtose (medida do nivelamento do histograma). A entropia mede a aleatoriedade dos níveis de cinzento na imagem/ROI, e o seu valor é máximo quando todos os níveis de cinzento podem ocorrer com igual probabilidade. A uniformidade, como o nome indica mede a uniformidade dos níveis de cinzento na imagem/ROI e atinge o seu valor máximo quando todos os voxels possuem o mesmo nível de cinzento ^(4,8,9,16,19,21).

Na análise da textura são classificados os níveis de cinzento e as relações entre voxels, que podem ser quantificadas utilizando métodos como ^(4,8,9,11,19):

- *Gray-level co-occurrence matrices* (GLCM) – O GLCM consiste numa matriz que avalia a co-ocorrência dos níveis de cinzento em voxels vizinhos, ou seja, determina as relações entre pares de voxels e a frequência da sua co-ocorrência para uma dada distância e direção na imagem/ROI. Algumas das características calculadas a partir do GLCM são: a homogeneidade; a energia ou momento angular (*Angular second moment* ou ASM) que mede a uniformidade; o contraste que mede a diferença local entre os níveis de cinzento (maior contraste, maior a diferença de intensidade entre pixels/voxels); a correlação que mede a dependência linear entre um par de voxels ao longo da imagem (maior contraste, menor a correlação); a entropia que mede a heterogeneidade e a dissimilaridade cujo conceito é semelhante ao do contraste mas a expressão matemática é distinta ^(8,9,14,19,44,45);
- *Gray-level size zone matrices* (GLSZM) – Consiste numa matriz cujas linhas representam os pares de voxels com o mesmo nível de cinzento (*zones*), e as colunas a área representada pelos mesmos. Algumas das características calculadas a partir do GLSZM medem: a distribuição de pequenas e grandes *zones* na imagem/ROI

(*Small/Large Zone Emphasis*); a distribuição dos níveis de cinzento das *zones* na imagem/ROI (*Low/High Gray Level Zone Emphasis*)^(8,44,45);

- *Gray-level run length matrix* (GLRLM) – O GLRLM consiste numa matriz que avalia os *gray-level runs*, que são definidos pelo número de voxels consecutivos com o mesmo nível de cinzento numa determinada direção *x*. Algumas das características calculadas a partir do GLRLM avaliam: o número de *gray-level runs* (*Short/Long Run Emphasis*) segundo uma determinada direção *x*; a variabilidade do nível de cinzento dos *gray-level runs* (*Gray Level Nonuniformity*), sendo que quanto maior for a homogeneidade da distribuição dos níveis de cinzento, menor este valor; a distribuição dos *gray level runs* (*Run Length Nonuniformity*), cujo valor é mínimo quanto maior for a homogeneidade da distribuição dos mesmos; a fração entre o número voxels consecutivos com o mesmo nível de cinzento e o número total de voxels (*Run Percentage*)^(8,14,19,21,44,45);
- *Neighborhood gray tone difference matrix* (NGTDM) – Consiste numa matriz cuja informação varia consoante as diferenças de níveis de cinzento entre cada voxel e os a sua vizinhança. Algumas das características calculadas a partir do NGTDM são: a aspereza que avalia a uniformidade local; o contraste; a ocupação associada à transição abrupta entre níveis de cinzento; a complexidade da informação espacial e a resistência (maior resistência, melhor estética visual)^(8,19,44,45).

Na análise da textura, a ROI definida deve caracterizar a heterogeneidade da lesão, mas sem inclusão simultânea de características qualitativas dominantes como o componente CET e as regiões necróticas. Os dados obtidos podem posteriormente ser relacionados com a sobrevivência dos pacientes por permitirem avaliar a heterogeneidade intra-tumoral⁽¹⁶⁾ e discriminar o estadiamento tumoral. A importância da análise da textura está também relacionada com a sua capacidade de definir as margens das lesões, o que se reflete numa mais-valia na fase operatória⁽⁴⁾.

Um descritor consiste num vetor cujos elementos radiômicos descrevem uma determinada região de uma imagem/ROI e podendo, como já foi referido ser de natureza morfológica, estatística ou textural. Os descritores computacionais de última geração, representados na Figura 12 trouxeram soluções capazes de ultrapassar a baixa eficiência

computacional destes descritores, inerente à alta dimensionalidade do vetor e à baixa capacidade de se adaptarem a distorções de imagem ⁽¹⁴⁾:

- A *scale-invariant feature transform* (SIFT) fornece informação morfológica/volumétrica da neoplasia e permite definir quantitativamente a sua forma, de modo a que pequenas alterações sejam perceptíveis durante o tratamento ⁽⁶⁾;
- A *local binary patterns* (LBP), através da quantificação dos pixels locais, possibilita a avaliação de subregiões tumorais numa ROI por ser sensível a pequenas flutuações de níveis de cinzento ⁽⁶⁾;
- O *histogram of oriented gradients* (HOG) baseia-se no princípio de que um objeto pode ser caracterizado pela distribuição dos gradientes de intensidade locais, obtidos a partir do cálculo de histogramas de gradientes segundo orientações diferentes ^(6,14).

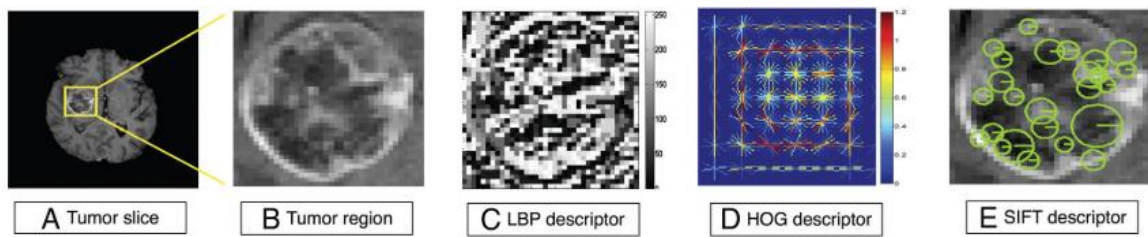


Figura 12 Representação de características computacionais. A partir de um corte axial na ponderação T1 (A e B) são obtidas características computacionais como o LBP (C), HOG (D), e SIFT (E) ⁽⁶⁾.

2.5 Machine Learning

Machine Learning é um ramo da inteligência artificial que se baseia em ferramentas de aprendizagem automática. O processo de aprendizagem desenvolve-se com a experiência da avaliação de dados. No contexto deste trabalho, estas ferramentas contribuem para determinar características radiômicas estatisticamente preditivas de *outcome* clínico, podendo até, em última instância conduzir à total automatização das tarefas de análise de imagens médicas. Todavia é necessário uma fase de treino e uma fase de teste, ou avaliação propriamente dita, que pode ser realizada utilizando modelos supervisionados, não supervisionados ou semi-supervisionados ^(6,29,30). A partir deste processo são extraídas um grande número de características radiômicas que são filtradas consoante critérios definidos *à priori*, o que permite selecionar apenas as mais importantes e eliminar situações de sobreajuste. Quando este erro ocorre, a ferramenta de aprendizagem automática acaba por atribuir valor às características menos importantes, ao invés de se focar na relação entre as características mais relevantes, o que resulta geralmente em falsos positivos. Nesta situação, a ferramenta encontra-se bem adaptada ao *set* de treino mas não é indicada na generalização para outras amostras. Este erro pode também ser eliminado aumentando-se o número de casos da amostra em relação ao número de variáveis radiômicas ^(1,8,11,16,19–21,23,28,31,46,47).

As características mais informativas devem ser independentes das restantes características radiômicas o que permite a reprodutibilidade de resultados, tornando-se decisivas na avaliação dos *outcomes* clínicos ^(2,6,8,29). A aprendizagem automática permite construir modelos de classificação em, que, dado um conjunto de características se pretende prever o tipo de tumor, a sobrevivência do paciente, etc ^(8,16,29).

2.5.1 Modelos supervisionados, não supervisionados e semi-supervisionados

Nos modelos supervisionados, uma amostra com etiquetas conhecidas *à priori* é utilizada para calcular os parâmetros do classificador. Este classificador é capaz de deduzir dados ou padrões de dados, e de atribuir uma etiqueta correta a um outro conjunto de medidas não utilizadas na fase de treino. Num contexto ideal, estes modelos poderão ser aplicados na determinação dos melhores biomarcadores radiômicos, na classificação tumoral e na previsão do tempo de sobrevivência dos pacientes ^(6,8,28–30,48).

Ao contrário do modelo anterior, os modelos não supervisionados utilizam uma amostra sem etiquetas conhecidas para criar grupos de informação a partir de características de similaridade ou de padrões. Estes modelos podem ser utilizados na segmentação automática de tumores cerebrais a partir agrupamento de voxels: tecido normal e tecido neoplásico ^(6,30,48).

Por último, os modelos semi-supervisionados são utilizados em situações de difícil obtenção de etiquetas, dado que ele é capaz de obter informação na fase de treino a partir de uma amostra onde apenas uma pequena parte das suas etiquetas são conhecidas. Um exemplo é a previsão da progressão tumoral ou o prognóstico ⁽⁶⁾.

2.5.2 Algoritmo de *Machine Learning* – *Random Forest*

As *random forests* (RF) são constituídas por um conjunto de árvores de decisão que são construídas durante a fase de treino. Na fase de teste, cada uma destas árvores vota numa classe de dados, sendo que a que obtiver maior número de votos corresponderá à decisão dessa mesma árvore ⁽¹⁴⁾.

O conjunto de dados de treino para cada árvore deriva de um processo de *bootstrapping*, ou seja, de uma reamostragem que origina um conjunto de dados aleatório que possui apenas 2/3 da amostra. O restante 1/3 da amostra é designado de conjunto de dados *out-of-bag* que pode ser utilizado para cálculo da acurácia de generalização e do erro de previsão da ferramenta de aprendizagem ^(8,47,49,66).

O processo de decisão tomado em cada árvore inicia-se no nó raiz e termina nas folhas. É nos nós que são realizados os testes de decisão aplicados a cada conjunto de dados ⁽⁴⁸⁾. No treino de cada nó das árvores de decisão, as características a ser utilizadas nos testes lógicos derivam de uma seleção aleatória de uma sub-amostra do conjunto de dados de treino. É neste processo que são determinadas as características mais importantes ^(8,49). Os ramos consistem num elo que existe entre os nós, cujo resultado obtido no nó antecedente ao ramo vai determinar o conjunto de dados a ser testado no nó consecutivo ao ramo. As folhas da árvore correspondem à atribuição de uma classe ao conjunto de dados ⁽⁴⁸⁾. Todo este processo encontra-se ilustrado na Figura 13.

Para treinar uma RF o utilizador deve escolher o número de árvores, o número de variáveis que podem ser escolhidas em cada nó e os parâmetros que irão condicionar o tamanho de cada árvore de decisão ⁽⁶⁶⁾.

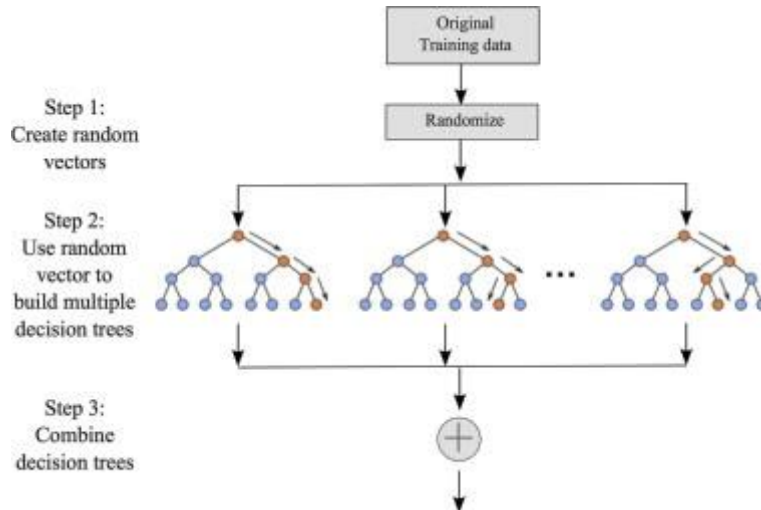


Figura 13 Exemplo de uma RF ⁽⁷¹⁾.

O algoritmo *Random Forest* têm a particularidade de permitir avaliar diferentes tipos de dados, sejam eles de categoria qualitativa ou quantitativa. Para além disto, devido à aleatoriedade de dados não há necessidade da realização de testes que permitam avaliar a solidez da ferramenta na generalização de resultados, contornando-se o erro de sobreajuste ⁽⁴⁶⁾. Tem sido demonstrado em vários estudos a sua excelência no desempenho preditivo, principalmente em grandes bases de dados, com a determinação das características mais importantes no processo de decisão ^(5,28,46,48). Esta é a vertente que se explora neste trabalho.

3. Estudo de Campo

Após a revisão teórica foi realizado um estudo de campo que foi dividido em duas fases. Na primeira fase do estudo foi utilizada a base de dados REMBRANT obtida a partir do repositório TCIA, e na segunda fase foi utilizada a base de dados TCGA-LGG obtida a partir do mesmo repositório que a primeira ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾. Ambas as bases de dados se caracterizam por serem transversais e retrospectivas.

O objetivo principal deste trabalho de campo consiste na utilização das técnicas de aprendizagem automática para avaliar o desempenho das características radiômicas na previsão do grau e diagnóstico tumoral, em comparação com as características VASARI. Ao obterem-se as características VASARI e radiômicas mais relevantes na caracterização dos diferentes tipos de gliomas é possível determinar as assinaturas radiômicas destas lesões: “conjunto de características que possuem valor prognóstico e/ou preditivo ⁽⁸⁾”.

O segundo capítulo encontra-se organizado em 3 secções, sendo a primeira referente à população do estudo e à seleção da amostra. A segunda secção aborda a análise de dados e a terceira os resultados obtidos.

3.1 População e seleção da amostra

A primeira fase do estudo de campo inclui uma população alvo obtida a partir da base de dados REMBRANDT do repositório TCIA, que contém exames de RM de 130 pacientes com gliomas cerebrais. Destes 130 pacientes foi selecionada uma amostra dos 33 relativos à *Thomas Jefferson University* (TJU), que incluem uma análise qualitativa efetuada por 3 neurorradiologistas experientes utilizando a metodologia VASARI. As características VASARI foram pontuadas individualmente por cada um dos médicos, que no fim atribuíram em conjunto um tempo de sobrevivência e um diagnóstico final para cada paciente.

A amostra deste estudo apresenta idades compreendidas entre os 28 e os 80 anos, com exames de RM realizados durante o ano de 2005 (entre 22/3/2005 e 7/12/2005). Desta amostra, um paciente foi excluído por possuir informação em falta. Os dados clínicos ou categóricos ⁽⁵⁾ a ser utilizados neste estudo são as 30 características VASARI, a idade, o número de meses de sobrevivência e o diagnóstico do tipo de glioma do paciente (GBM e

não GBM). As restantes variáveis, como o sexo e o grau do glioma, não entraram no *set* de treino por se encontrarem incompletas.

A característica VASARI 1 associada à localização do epicentro tumoral não foi avaliada corretamente, isto porque os neurorradiologistas não se limitaram a selecionar apenas o hemisfério onde se situava o epicentro tumoral, mas sim toda a lesão tumoral na sua extensão que pode ou não envolver diferentes hemisférios cerebrais. Todavia, esta variável foi na mesma incluída no presente estudo, com o intuito de se tentar esclarecer se este método de avaliação se demonstrava pertinente para o diagnóstico da lesão tumoral.

A segunda fase do estudo de campo utiliza a população alvo da base de dados TCGA-LGG do repositório TCIA, que contém exames de Tomografia Computadorizada (TC) e de RM de 199 pacientes com gliomas de baixo grau. Esta base de dados inclui um vasto conjunto de exames que foram fornecidos por diferentes instituições, sendo elas: TJU, *Henry Ford Hospital, Saint Joseph Hospital and Medical Center, Case Western Reserve University e University of North Carolina*. O objetivo foi reunir a maior diversidade tumoral fenotípica e genotípica no que diz respeito a gliomas de baixo grau. Dos 199 pacientes foram selecionados apenas 65, cujos exames de RM foram submetidos a uma análise por terceiros. Nesta análise foram delineados dois tipos de ROIs 3D, o primeiro através de uma ferramenta de segmentação automática e o segundo através da correção manual da segmentação obtida pelo processo anterior. De salientar que esta correção foi realizada por um neurorradiologista experiente, para as ponderações T1, T1 pós-contraste (T1Gd), T2 e FLAIR. Como se verifica na Figura 14, as ROIs dizem respeito a 3 zonas tumorais: a zona sem realce tumoral representada a rosa, a zona com realce tumoral representada a azul e a zona de edema representada a vermelho.

Para este estudo foram utilizadas as ROIs com correção manual pelas razões mencionadas na quarta secção do primeiro capítulo. Deste modo, a amostra deste estudo viu-se reduzida a 62 pacientes pelo fato de 3 pacientes não disporem de ROIs com correção manual. Destes 62 houve ainda uma seleção de apenas 54 pacientes, isto porque 8 pacientes apresentavam alguns ficheiros de ponderações de RM corrompidos, não sendo possível a sua leitura e posterior avaliação. Os exames de RM destes pacientes foram realizados entre 23/07/1983 e 06/06/2002. Para além das ROIs, 51 pacientes têm associada à sua lesão tumoral uma caracterização qualitativa VASARI.

Os dados clínicos utilizados foram o sexo do paciente, o diagnóstico e o grau tumoral. No que diz respeito às características VASARI foram apenas analisadas 26 características (1-25 e 29).

Aquando da obtenção dos valores das características de textura das ROIs das imagens observaram-se alguns casos em que alguns dados não puderam ser calculados, como por exemplo em situações em que a ROI correspondente à zona de tumor captante era inexistente. Nestes casos o valor atribuído foi igual a 0. O mesmo valor foi atribuído num caso associado a uma ROI de zona de tumor captante não significativo, associado à sua pequena dimensão.



Figura 14 Demonstração das 3 tipos de ROIs existentes: a vermelho temos a zona de edema, a rosa a zona sem realce tumoral e a amarela a zona com realce tumoral ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

3.2 Análise de dados

3.2.1 1ª fase – Base de dados REMBRANDT

O primeiro passo deste estudo consistiu em determinar, a partir da ajuda do *software* IBM SPSS v25 ⁽⁶⁷⁾, se existia alguma relação entre a variável idade e a variável diagnóstico, assim como entre a variável diagnóstico e variável associada ao tempo de sobrevivência do paciente através de um gráfico de caixa de bigodes e do teste estatístico de *Mann-Whitney U*.

De seguida procedeu-se à avaliação da concordância inter-avaliador face à caracterização VASARI. Este processo foi dividido em duas etapas:

- Avaliação da concordância em variáveis ordinais a partir do coeficiente de concordância *Kendall* ou teste *Kendall's W*, utilizando a ferramenta de análise estatística IBM SPSS v25;
- Avaliação da concordância em variáveis nominais a partir do teste de margem livre *Kappa* utilizando uma ferramenta de cálculo *online* ⁽⁶⁸⁾.

O teste *Kendall's W* utiliza dados quantitativos ou semi-quantitativos que são transformados em *ranks*, ao contrário do teste de margem livre *Kappa* que utiliza dados nominais ^(50,51).

Para a estatística *Kendall* foram formuladas duas hipóteses ^(50,51):

- H_0 : Não existe concordância entre os avaliadores;
- H_1 : Existe concordância entre pelo menos um ou mais avaliadores.

Se o valor de probabilidade p for inferior ao nível de significância ($\alpha = 0,05$), significa que existe algum tipo de concordância entre os diferentes avaliadores, sendo a hipótese nula (H_0) rejeitada ^(50,51).

Nos testes de concordância de margem fixa *Kappa*, como o *Kappa Fleiss*, os avaliadores sabem *à priori* o número de casos que devem ser atribuídos a cada categoria. Estes testes são fortemente influenciados pelo efeito de prevalência (i.e. dados com baixa frequência são mais difíceis de ser detetados) e pelo *bias* (i.e os resultados são injustamente influenciados por opiniões pessoais). Isto reflete-se por vezes em incoerências de resultados,

como altos níveis de concordância associados a valores baixos de *Kappa*. Ao contrário destes, nos testes de concordância de margem livre *Kappa*, os avaliadores são livres de distribuir os casos pelas categorias. À partida, todas as categorias têm a mesma probabilidade de ocorrer, o que permite contornar o paradoxo do efeito de prevalência e do *bias* ^(52–55).

A partir da plataforma computacional *Anaconda Navigator* ⁽⁶⁹⁾ recorrendo à biblioteca *Python scikit-learn* foi criado um classificador para ser treinado com dados associados a cada neurorradiologista, baseado no algoritmo *Random Forest*. A partir daqui foi obtida a precisão dos classificadores, e foram determinadas as variáveis mais relevantes tendo em conta a classificação de cada neurorradiologista. Por fim foi realizada a previsão da variável diagnóstico e foi testado o comportamento de cada classificador ao ser testado com uma base de dados diferente daquela com que foi treinado.

O algoritmo *Random Forest* utilizado é constituído por 150 árvores de decisão, sendo que todas as variáveis possuem o mesmo peso à entrada das mesmas. Existe uma profundidade máxima de 2 nós por cada árvore de decisão, isto é, dois nós intermédios desde o nó raiz até às folhas. A divisão dos nós só ocorre se existir um valor mínimo de 5 variáveis em cada nó, e se a respetiva divisão provocar uma diminuição da impureza para um valor igual a zero. Para além disto, a divisão dos dados foi sempre realizada de forma aleatória e o valor de redundância definido foi igual a zero.

3.2.2 2ª fase – Base de dados TCGA-LGG

A partir do *software LIFEx* ⁽⁷⁰⁾ foi realizada a análise de textura com descritores globais para cada ROI tumoral, mais concretamente das características de GLCM: homogeneidade, energia, contraste, correlação, entropia (\log_2 medido em bits e \log_{10} medido em dits) ⁽⁵⁶⁾ e dissimilaridade. Estas características foram as escolhidas pelo fato de serem as mais comumente utilizadas na análise textural e por permitirem avaliar a relação entre todos os voxels da imagem ou ROI selecionada ⁽¹⁹⁾. Para além disto é importante ter em conta que só deve ser utilizada uma característica por cada 10/15 pacientes de modo a evitar situações de sobreajuste ^(11,31).

Foram então obtidos valores numéricos das características acima mencionadas, para as 3 ROIs (sempre que existentes) nas 4 ponderações de RM de cada paciente, como se observa na Figura 15. Para o cálculo das mesmas foi necessário obter o valor mínimo e

máximo do nível de cinzento para cada uma das ROIs, que foi determinado a partir da análise da coluna de tarefas relativa aos mesmos. Após a obtenção destes valores foi selecionado apenas o valor mínimo e máximo do conjunto das 3 ROIs, como é possível observar na Figura 16.

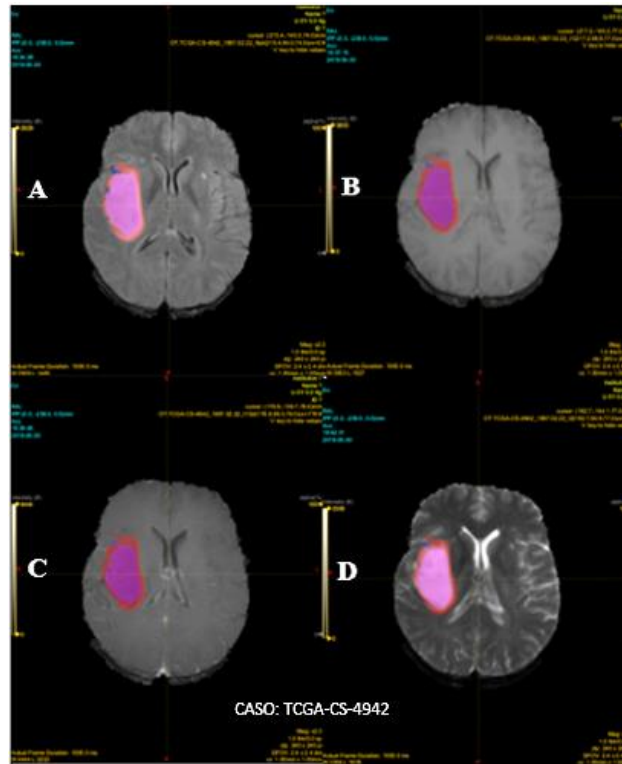


Figura 16 Exemplificação da marcação das ROIs nas ponderações FLAIR (A), T1 (B), T1 pós-contraste (C) e T2 (D) ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

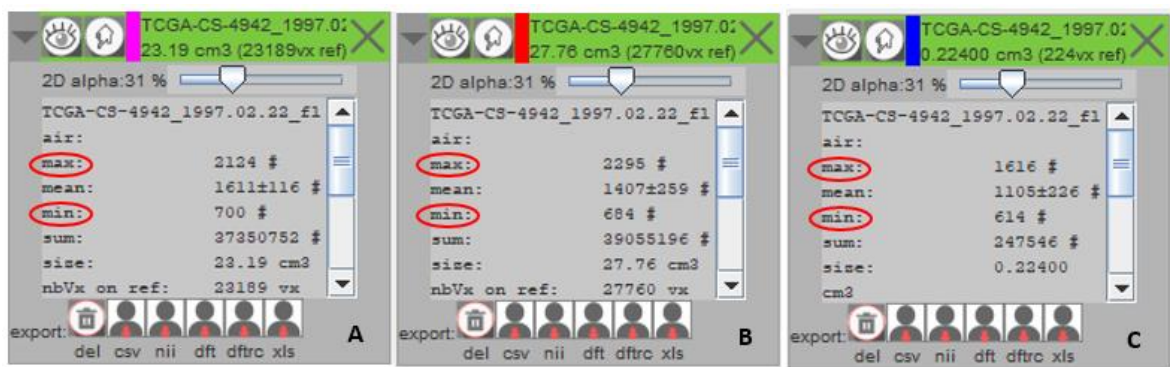


Figura 15 Exemplo de representação das características das ROIs correspondentes à área de tumor sem realce (A), edema (B) e tumor com realce (C). A vermelho podemos observar o valor de nível de cinzento mínimo e máximo para cada um.

Para além disto foi também necessário determinar o valor dos voxels (1mm×1mm×1mm), assim como o número de níveis de cinzentos desejados (64 níveis), de modo a que o sistema

conseguisse calcular automaticamente o tamanho dos *bins*. Cada *bin* representa um intervalo de valores de intensidade dos voxels, sendo que o seu valor corresponde ao número de voxels atribuídos ao mesmo ⁽⁵⁷⁾. Após a determinação de todos estes elementos foi então possível calcular as características texturais a estudar.

De seguida foi utilizado novamente o programa *Anaconda Navigator* para criação de um classificador baseado no algoritmo *Random Forest*, com intuito de avaliar as características VASARI disponibilizadas e comparar os seus resultados com os da análise das características texturais extraídas a partir do programa *LIFEx*. O algoritmo utilizado foi semelhante ao da primeira fase do estudo de campo.

3.3 Resultados

3.3.1 1ª fase – Base de dados REMBRANDT

De modo a verificar se existia alguma relação aparente entre a variável contínua “idade” e a variável categórica “diagnóstico” foi obtido o Gráfico 1.

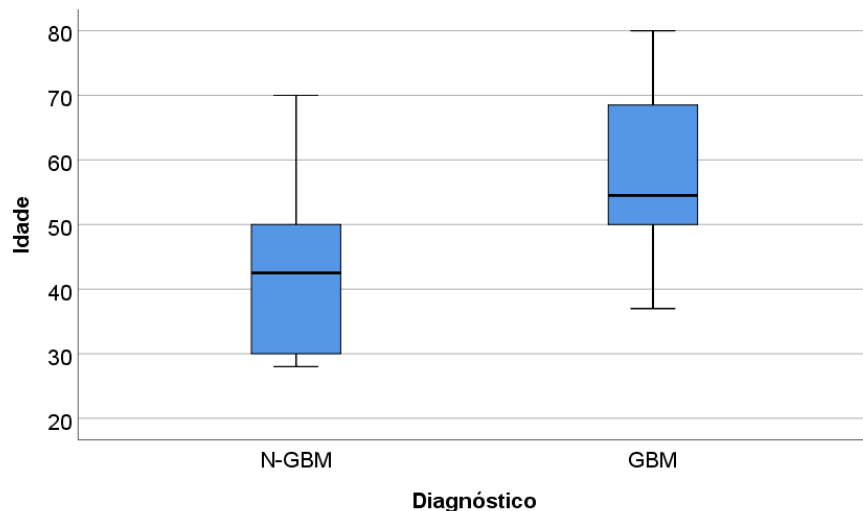


Gráfico 1 Gráfico de caixa de bigodes que explora a relação entre a variável idade e a variável diagnóstico.

Dos 32 pacientes, 62,5% (N=20) apresentam GBM como diagnóstico. Através da análise do gráfico é possível observar que os pacientes sem GBM situam-se numa faixa etária entre os 28 e os 70 anos, e os pacientes com GBM numa faixa etária entre os 37 e os 80 anos. Para além disto, também é importante salientar que 50% dos pacientes sem GBM estão situados entre os 30 e os 50 anos, apresentando uma mediana de 42,5 anos. Já no que diz respeito aos pacientes com GBM, 50% dos mesmos estão situados entre os 50 e os 68,5 anos, estando a sua mediana localizada nos 54,5 anos.

Posteriormente foi obtido o Gráfico 2 para a variável contínua “sobrevivência” em meses e para a variável categórica “diagnóstico”.

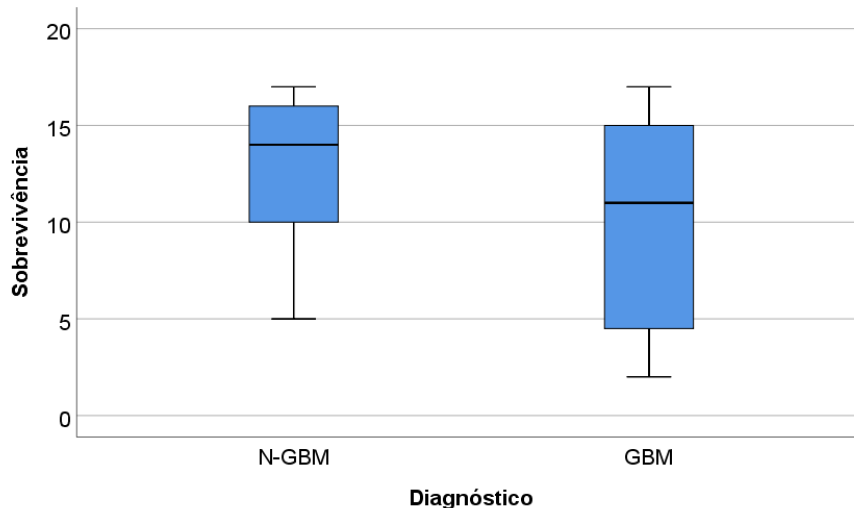


Gráfico 2 Gráfico de caixa de bigodes que explora a relação entre a variável sobrevivência e a variável diagnóstico.

A partir deste gráfico é possível verificar que os pacientes sem GBM apresentam um tempo de sobrevivência entre os 5 e os 17 meses, em contraste com os pacientes com GBM com um tempo de sobrevivência entre os 2 e os 17 meses. Dos 12 pacientes sem GBM, 50% apresentam um tempo de sobrevivência situado entre os 10 e os 16 meses. No que diz respeito aos pacientes com GBM, 50% dos mesmos denotam um tempo de sobrevivência entre os 4,5 e 15 meses. O valor da mediana da variável sobrevivência para os pacientes sem GBM é de 14 meses e para os pacientes com GBM é de 11 meses.

De modo a comprovar a existência, ou não, de relação estatística entre a idade e o diagnóstico, e o tempo de sobrevivência e o diagnóstico foi realizado um teste do *Mann-Whitney U* para um nível de significância de 0,05. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados dos testes de Mann-Whitney U.

Variáveis	n	Teste	Valor <i>p</i>
Idade e Diagnóstico	32	<i>Mann-Whitney U</i>	0,002
Idade e Sobrevivência	32	<i>Mann-Whitney U</i>	0,147

Para as variáveis idade e diagnóstico foi obtido um valor $p = 0,002$. Sendo $p < \alpha$ verifica-se que existem evidências estatísticas, a um $\alpha = 0,05$, para afirmar que existe uma correlação significativa entre a variável idade e a variável diagnóstico tumoral. Já no que diz respeito às variáveis sobrevivência e diagnóstico foi obtido um valor $p = 0,147$. Este valor é superior ao valor de α , demonstrando-se que existem evidências estatísticas, a um $\alpha = 0,05$, para

afirmar que não existe uma correlação significativa entre a variável tempo de sobrevivência e a variável diagnóstico.

Prosseguindo com a análise da base de dados foram então realizados os testes de *Kendall's W*, evidenciados no Anexo 1, cujos valores variam entre 0 e 1, sendo que 0 corresponde à ausência de concordância e 1 à total concordância ^(50,51).

Foi possível determinar a característica VASARI ordinal com maior e menor concordância inter-avaliador. Ao analisar os resultados observa-se que a característica número 4, que avalia a qualidade do realce tumoral após a administração de contraste endovenoso apresentou o maior valor *Kendall's W* deste estudo (0,950). A característica número 7, 11, 6 e 5 apresentaram de igual modo valores de *Kendall's W* elevados num intervalo entre 0,936 e 0,900, seguidas das características número 14, 30, 26, 28 e 29 com valores de *Kendall's W* num intervalo entre 0,835 e 0,792. Com um valor *Kendall's W* significativamente inferior às características anteriormente mencionadas, mas com um valor *p* inferior ao nível de significância estão as características número 12 e 27. Por fim, a característica número 13 representada pela qualidade da definição da margem do componente tumoral sem realce foi a que apresentou a menor concordância inter-avaliador, ao denotar um valor baixo de *Kendall's W* de apenas 0,312 e um valor *p* superior ao nível de significância, demonstrando a ausência de concordância entre os diferentes avaliadores, não rejeitando H_0 .

Os valores do teste de margem livre *Kappa*, evidenciados no Anexo 2, variam entre -1 e 1, sendo que 1 corresponde a uma concordância total, -1 a uma discordância total e 0 a uma concordância ocasional. Os valores iguais ou superiores a 0,7 correspondem a uma concordância inter-observador aceitável, todavia neste teste foi levado em consideração o valor do intervalo de confiança (IC) a 95%, cujos valores estão representados pelo Gráfico 3. O IC tem em conta não só o tamanho da amostra, como também a variabilidade da mesma. Ou seja, quanto mais pequena for a amostra e quanto maior foi a variabilidade dos dados, maior vai ser o IC ^(53,54).

O teste de margem livre *Kappa* permitiu determinar as características VASARI nominais com maior concordância inter-avaliador. A característica 2, representativa da localização do epicentro tumoral foi a que apresentou maior valor *Kappa* (0,84) com menor IC, seguida da característica 8 e 9 que estão associadas à presença de quistos e à distribuição

tumoral (focal, multifocal, multicêntrica, etc.), respetivamente. As características 18, 24 e 25 apresentam valores *Kappa* semelhantes e IC de igual dimensão, já as restantes características (3, 10, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22 e 23) apresentam baixos valores *Kappa*. Relativamente às características 8 e 17, apesar de apresentarem IC com dimensão semelhante, o valor *Kappa* da característica 17 é significativamente inferior à característica 8 e abaixo do limite do aceitável.

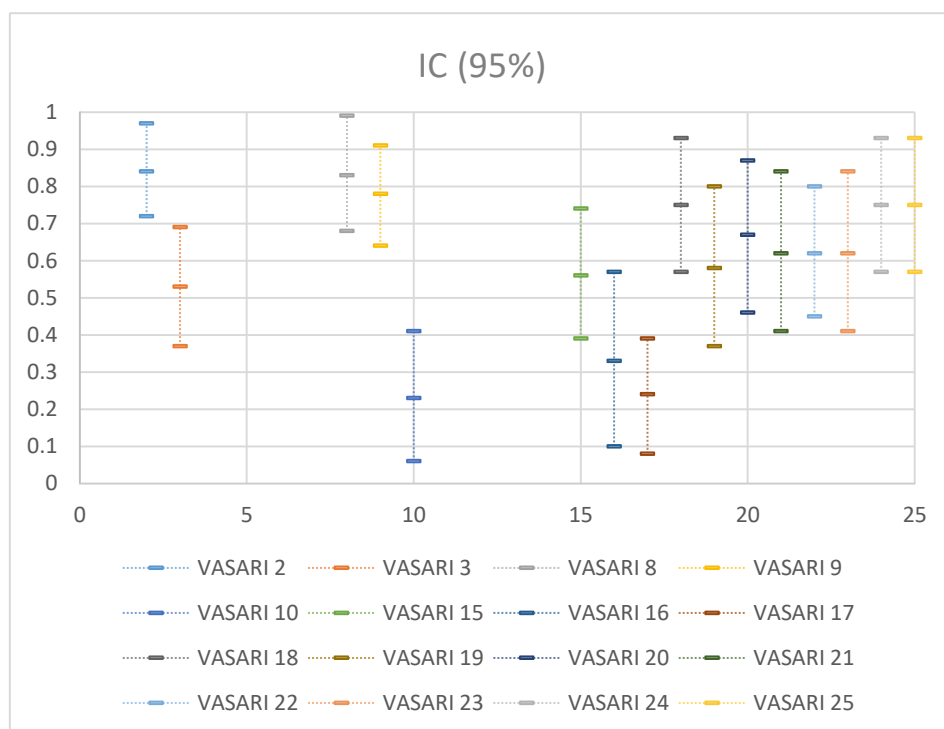


Gráfico 3 Gráfico representativo dos valores de IC (95%) obtido após realização do teste de margem livre *Kappa* para as variáveis VASARI nominais.

A próxima etapa desta fase consistiu na criação de um classificador utilizando um algoritmo de *Machine Learning*, o *Random Forest*. A base de dados inicial foi dividida em 3, associadas ao respetivo neurorradiologista. Como foi referido anteriormente, a característica VASARI 1 foi incluída no estudo apesar de ter sido erroneamente determinada. Tendo em conta que o *software Anaconda Navigator* só suporta um item de resposta por variável, a característica 1 teve de ser apresentada no formato de binarização.

O primeiro passo da construção da ferramenta de *Machine Learning* passou pela importação de bibliotecas que permitem a organização de dados, a realização de cálculos no sistema *Python* e a criação de gráficos. Posteriormente foi então importada a base de dados “VASARIradiologista1.csv” referente à classificação VASARI realizada pelo primeiro

neurorradiologista, incluindo as variáveis sobrevivência e diagnóstico associadas a cada paciente. Foram retiradas as variáveis que não interessam analisar, como o número de identificação do paciente, a idade e a sobrevivência, restando um total de 37 variáveis. Todos os procedimentos foram repetidos para o segundo e terceiro neurorradiologista, a partir da importação da base de dados “VASARIradiologista2.csv” e “VASARIradiologista3.csv” respetivamente.

De seguida foi realizada a codificação binária da variável diagnóstico, de forma que os pacientes com GBM fossem representados pelo número “1” e os pacientes sem GBM pelo número “0”. A partir destes dados foi obtido o Gráfico 4.

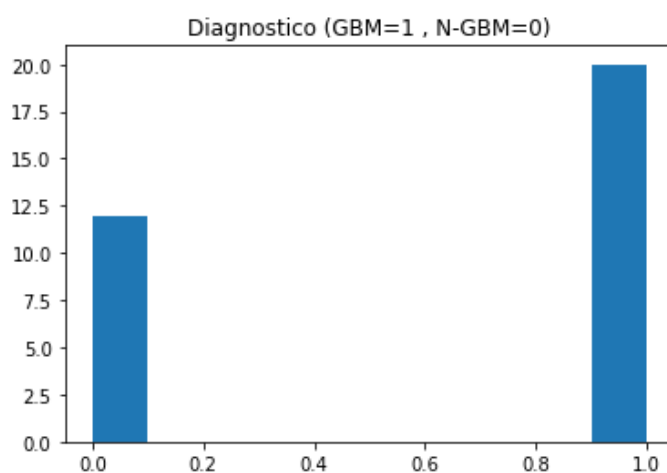


Gráfico 4 Histograma representativo dos pacientes com GBM (0) e sem GBM (1).

Após este passo foi importado o algoritmo *Random Forest* tendo por base o *set* de treino (x,y) , estando “ x ” associado às características VASARI e “ y ” à variável diagnóstico. Este algoritmo permite treinar apenas a amostra *bootstrap* que corresponde a 2/3 da amostra. O terço em falta, o *out-of-bag* foi utilizado para calcular a percentagem de acurácia de generalização do classificador. De modo a obter a sua percentagem média, o comando do módulo *Python* que permite determinar a mesma foi lido 10 vezes para cada neurorradiologista. Os resultados encontram-se no Anexo 3, onde se observa que o classificador treinado como os dados provenientes do segundo neurorradiologista foi o que apresentou maior percentagem de acurácia de generalização na sua classificação tumoral, denotando um valor médio de aproximadamente 96,9%.

À *posteriori* foi possível determinar as 3 características VASARI mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral, a partir do valor da moda obtido após a realização de 20

medições para cada neurorradiologista. Os resultados apresentados no Anexo 4, 5 e 6 demonstram que: para o primeiro neurorradiologista as 3 características VASARI mais importantes são as características 11, 4 e 5; para o segundo neurorradiologista as características 7, 4 e 11; para o terceiro neurorradiologista as características 11, 5 e 27.

Relembremos que:

- Característica VASARI 4 – Qualidade do realce tumoral;
- Característica VASARI 5 – Proporção do realce tumoral;
- Característica VASARI 7 – Proporção da necrose;
- Característica VASARI 11 – Espessura do realce das margens tumorais;
- Característica VASARI 27 – Extensão do componente nCET removido.

O passo seguinte consistiu na obtenção de uma matriz de confusão dos classificadores treinados com os dados de cada neurorradiologista, de modo a que fosse possível avaliar o poder de previsão do diagnóstico do respetivo classificador. A forma correta de se interpretar uma matriz de confusão está ilustrada na Tabela 3, onde os resultados apresentados ao longo da maior diagonal dizem respeito às previsões corretas e os resultados ao longo da menor diagonal às previsões erradas ⁽⁵⁸⁾.

Tabela 3 Interpretação de uma matriz de confusão. Adaptado de 67.

	GBM Previsto	N-GBM Previsto
GBM Verdadeiro	Verdadeiro positivo	Falso negativo
N-GBM Verdadeiro	Falso positivo	Verdadeiro negativo

A partir da matriz de confusão é possível calcular o valor da precisão e da sensibilidade do classificador, como se encontra explicado na Figura 17. A precisão consiste numa métrica que permite analisar a previsão dos casos positivos ao focar-se nos falsos positivos, isto é, avaliando os casos previstos considerados como positivos e determinar quais destes são verdadeiros positivos. Já a sensibilidade avalia a quantidade de verdadeiros positivos que são detetados pelo classificador através do foco nos falsos positivos, ou seja, situações em que o classificador previu como casos negativos os casos que eram positivos. A acurácia é uma métrica também utilizada que é calculada a partir da fração entre as previsões corretas (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos) e a totalidade de casos.

Todavia não tem em conta os falsos positivos/falsos negativos, podendo fornecer uma ideia errada quanto à qualidade do classificador em situações de desequilíbrio entre classes ^(59,60)

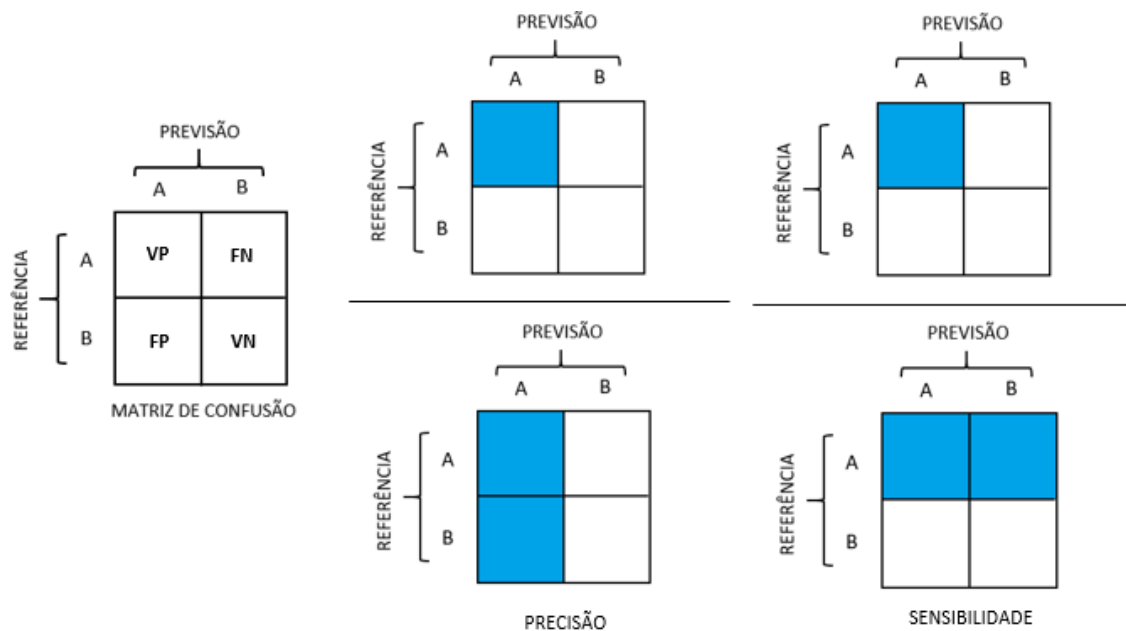


Figura 17 Esquema exemplificativo de como obter o valor da precisão e da sensibilidade numa matriz de confusão 2x2 (VP – Verdadeiro positivo, FN – Falso negativo, FP – Falso positivo, VN – Verdadeiro negativo) ^(58,59).

A Figura 18 representa a matriz de confusão comum aos classificadores treinados com os dados de cada neurorradiologista, cujo comando do módulo *Python* para obtenção da mesma foi lido 10 vezes, tendo sido obtido sempre o mesmo resultado. A partir da sua análise é possível observar que os modelos de classificação criados para os 3 neurorradiologistas conseguiram prever o diagnóstico de 31 em 32 pacientes. Foi possível prever todos os pacientes com e sem GBM, à exceção de um paciente com GBM que se apresentou como um falso negativo. Estes modelos apresentaram uma precisão de 100% e uma sensibilidade de 91,7%.

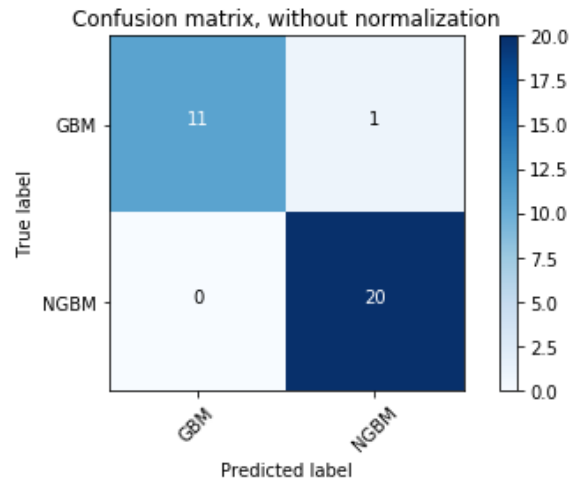


Figura 18 Matriz de confusão comum aos três classificadores treinados com os dados dos respectivos neurorradiologistas.

Por fim, o último passo consistiu em avaliar se um modelo de classificador treinado com os dados de um neurorradiologista apresenta os mesmos resultados ao ser testado com os dados de outro neurorradiologista. Para tal, o comando do módulo *Python* para obtenção das respectivas matrizes de confusão foi lido 10 vezes para cada neurorradiologista, tendo sido *à posteriori* obtida uma média de precisão e sensibilidade final. Esta etapa encontra-se discriminada entre o Anexo 7 e o Anexo 12, e os seus resultados permitem concluir que:

- O classificador treinado com os dados do neurorradiologista 1 foi testado com a base de dados do neurorradiologista 2, apresentando um valor de precisão de 100% e sensibilidade de 88,35%;
- O classificador treinado com os dados do neurorradiologista 1 foi testado com a base de dados do neurorradiologista 3, apresentando um valor de precisão de 100% e sensibilidade de 89,18%;
- O classificador treinado com os dados do neurorradiologista 2 foi testado com a base de dados do neurorradiologista 1, apresentando um valor de precisão de 95,01% e sensibilidade de 85,82%;
- O classificador treinado com os dados do neurorradiologista 2 foi testado com a base de dados do neurorradiologista 3, apresentando um valor de precisão de 100% e sensibilidade de 91,7%;
- O classificador treinado com os dados do neurorradiologista 3 foi testado com a base de dados do neurorradiologista 1 apresentando um valor de precisão de 94,19% e sensibilidade de 92,53%;

- O classificador treinado com os dados do neurorradiologista 3 foi testado com a base de dados do neurorradiologista 2 apresentando um valor de precisão de 100% e sensibilidade de 91,7%;

3.3.2 2ª fase – Base de dados TCGA-LGG

Esta segunda fase foi iniciada com a recolha dos valores da característica de textura GLCM, para todas as ROIs existentes nas 4 ponderações disponíveis em cada paciente. De seguida foram elaboradas duas ferramentas de *Machine Learning*: uma para previsão do diagnóstico e grau tumoral a partir das características VASARI; outra para previsão do diagnóstico e grau tumoral a partir da característica de textura GLCM.

Inicialmente foram importadas as bibliotecas do sistema *Python*, seguido da importação da base de dados “VASARI.csv”. Para a previsão da característica “diagnóstico” a partir das características VASARI, as variáveis “ID” e “grau” tiveram de ser excluídas. Após este passo procedeu-se à codificação binária da variável “diagnóstico”: os astrocitomas estão representados pelo número 1, os oligodendrogliomas pelo número 2 e os oligoastrocitomas pelo número 3. A partir desta informação foi obtido o Gráfico 5, onde se observa que dos 51 participantes do estudo, 17 são portadores de um astrocitoma, 21 de um oligodendroglioma, e os restantes 13 de um oligoastrocitoma.

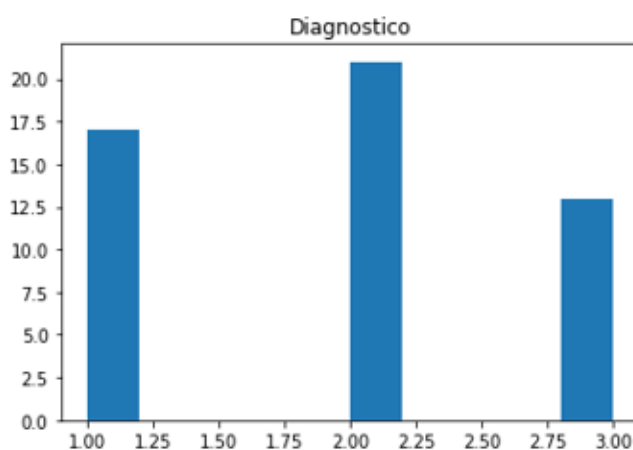


Gráfico 5 Histograma representativo dos pacientes com astrocitomas (1), oligoastrocitomas (2) e oligodendrogliomas (3).

De seguida foi importado o algoritmo *Random Forest* utilizando o *set* de treino (x,y), estando o “x” associado às características VASARI e o “y” à variável diagnóstico. A partir da realização de 10 medições foi obtida a percentagem média da acurácia de generalização

do classificador. Os resultados que se encontram Anexo 13 demonstram que a mesma apresenta um valor médio de aproximadamente 42,6%.

O próximo passo consistiu em determinar as 3 características VASARI mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral, através do valor da moda obtido após a realização de 20 medições. Os resultados apresentados no Anexo 14 demonstram que a moda da primeira, segunda e terceira característica VASARI são, respectivamente, a característica associada à erosão da tábua óssea interna (25), à definição das margens sem realce tumoral (13) e à difusão em RM (17).

Por último foram obtidos os valores de precisão e de sensibilidade na previsão dos diferentes tipos de diagnósticos tumorais. Estes valores foram calculados a partir das matrizes de confusão obtidas, tendo sido *à posteriori* calculada uma média de precisão e sensibilidade final. Analisando os resultados que se encontram discriminados do Anexo 15 ao Anexo 17 é possível observar que:

- Na previsão dos astrocitomas, o classificador apresentou uma precisão de 74,99% e uma sensibilidade de 80%;
- Na previsão dos oligodendrogliomas, o classificador apresentou uma precisão de 60,1% e uma sensibilidade de 86,2%;
- Na previsão dos oligoastrocitomas, o classificador apresentou uma precisão de 100% e uma sensibilidade de 16,24%.

Todo o processo acima descrito foi repetido para a ferramenta de classificação seguinte. Neste caso, para a previsão do grau tumoral a partir das características VASARI as variáveis “ID” e “diagnóstico” foram excluídas. Para além disto teve de ser eliminado um caso do estudo por constituir um *missing value*, vendo-se a amostra reduzida a 50 casos. Não foi necessário realizar codificação binária da variável “grau” pelo fato de este já se encontrar representado numericamente pelo grau 2 e grau 3. A partir destes dados foi obtido o Gráfico 6: do total dos 50 participantes do estudo, 22 possuem um glioma de grau 2 e 28 possuem um glioma de grau 3.

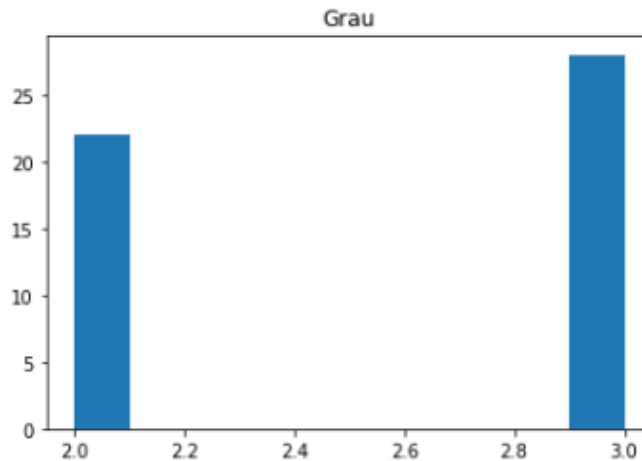


Gráfico 6 Histograma representativo dos pacientes com grau 2 e grau 3 tumoral.

O próximo passo passou pela construção de um classificador *Random Forest* a partir do *set* de treino (x,y), estando “ x ” associado às características VASARI e “ y ” à variável grau. A partir da realização de 10 medições foi obtida a percentagem média da acurácia de generalização do classificador. Os resultados encontram-se no Anexo 18 e remetem para um valor médio de 96,8%.

De seguida foram determinadas as 3 características VASARI mais importantes na previsão do grau tumoral, através do valor da moda obtida após a realização de 20 medições. A partir dos resultados que se encontram no Anexo 19 foi possível precisar a moda da primeira, segunda e terceira característica VASARI e sendo elas, respectivamente, a característica associada à proporção de zona tumoral sem realce (6), à proporção de realce tumoral (5) e à espessura do realce das margens tumorais (11).

Por último foram obtidos os valores de precisão e de sensibilidade na previsão do grau tumoral. Estes valores foram calculados a partir das matrizes de confusão obtidas, tendo sido *à posteriori* obtida uma média de precisão e sensibilidade final. Estes valores que se encontram detalhados no Anexo 20 e 21 permitem concluir que:

- Na previsão grau 2 tumoral, o classificador apresentou uma precisão de 100% e uma sensibilidade de 98,64%;
- Na previsão grau 3 tumoral, o classificador apresentou uma precisão de 98,97% e uma sensibilidade de 100%.

Após terminados os classificadores de diagnóstico e grau tumoral baseados na informação das características VASARI, partiu-se para a elaboração de classificadores semelhantes, mas desta vez baseados na informação radiômica.

Inicialmente foram importadas as bibliotecas do sistema *Python*, seguido da importação da base de dados “RADIOMICS.csv”. Para previsão da característica “diagnóstico” a partir dos *Radiomics*, as variáveis “ID”, “grautumor” e “sexo” foram excluídas. De seguida procedeu-se, mais uma vez, à codificação binária da variável “diagnóstico”: astrocitomas representados pelo número 1, oligodendrogliomas pelo número 2 e oligoastrocitomas pelo número 3. A partir desta informação foi obtido o Gráfico 7, onde se observa que dos 54 participantes do estudo, 18 são portadores de um astrocitoma, 22 de um oligodendroglioma, e os restantes 14 de um oligoastrocitoma.

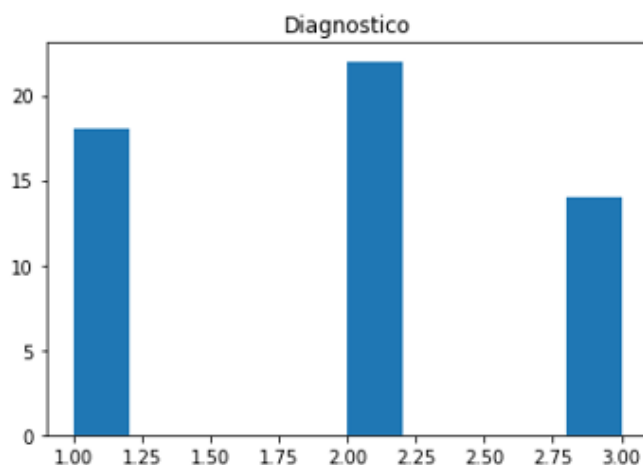


Gráfico 7 Histograma representativo dos pacientes com astrocitomas (1), oligoastrocitomas (2) e oligodendrogliomas (3).

De seguida foi importado o algoritmo *Random Forest* utilizando o *set* de treino (x,y), estando o “ x ” associado às características radiômicas e o “ y ” à variável diagnóstico. A partir da realização de 10 medições foi obtida a percentagem média da acurácia de generalização do classificador. Os resultados encontram-se no Anexo 22, onde é possível observar que a mesma apresenta um valor médio de aproximadamente 32%.

O próximo passo consistiu em determinar as 5 características radiômicas mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral. Na Figura 19 encontram-se representadas algumas delas. Observando os resultados que se encontram no Anexo 23 verifica-se que foram realizadas 20 medições, sendo que a partir das mesmas foi possível precisar as

características que surgiram com maior frequência como as de maior impacto no processo de previsão:

- Medição da energia na ROI correspondente à zona de edema na ponderação T2;
- Medição da entropia \log_{10} na ROI correspondente à zona de edema na ponderação T2;
- Medição do contraste na ROI correspondente à zona tumoral não captante na ponderação T1 pós-contraste;
- Medição da dissimilaridade na ROI correspondente à zona tumoral não captante na ponderação T2;
- Medição da correlação na ROI correspondente à zona de edema na ponderação T2.

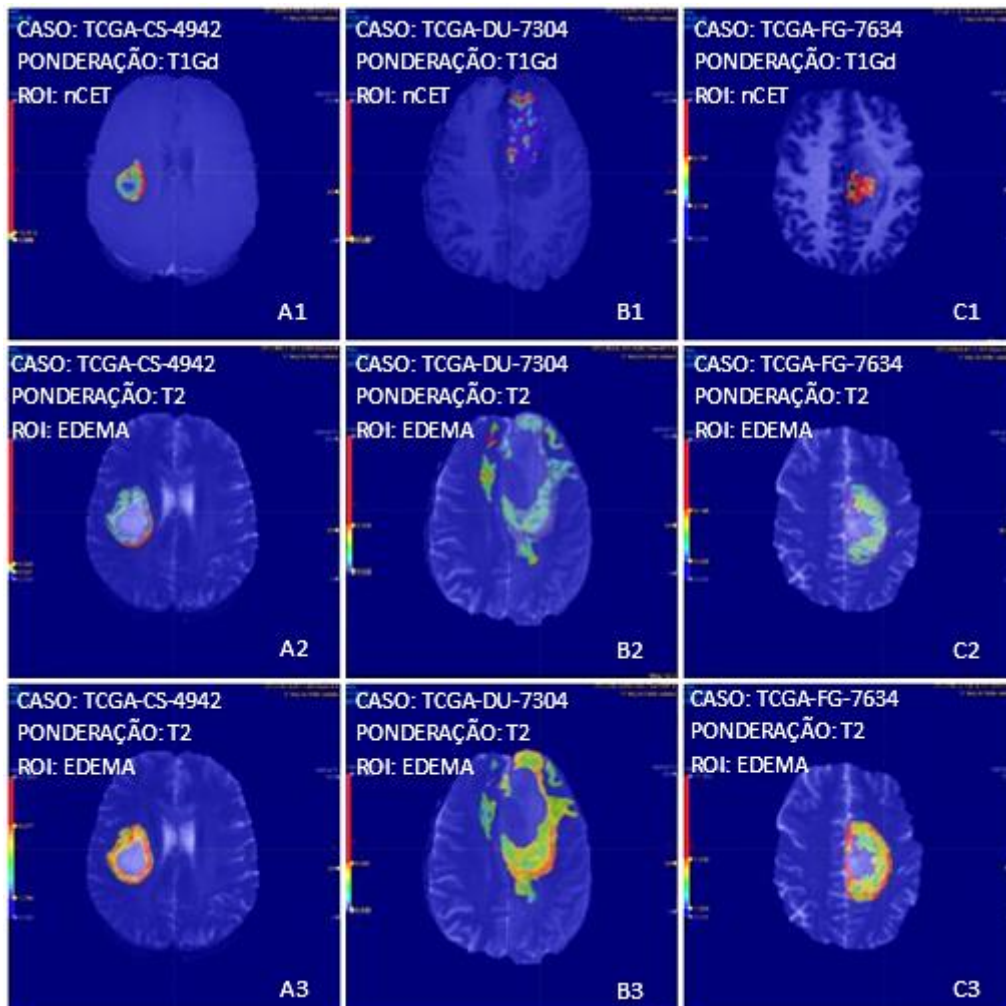


Figura 19 Imagens representativas de algumas das características radiômicas GLCM mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral. A letra A corresponde a um astrocitoma, a letra B a um oligoastrocitoma e a letra C a um oligodendroglioma. O número 1 corresponde à característica GLCM contraste, o número 2 à energia e o número 3 à entropia \log_{10} ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Por último foram obtidos os valores de precisão e de sensibilidade na previsão dos diferentes tipos de diagnósticos tumorais. Estes valores foram calculados a partir das matrizes de confusão obtidas, tendo sido *à posteriori* calculada uma média de precisão e sensibilidade final. Analisando os resultados que se encontram discriminados do Anexo 24 ao Anexo 26 é possível observar que:

- Na previsão dos astrocitomas, o classificador apresentou uma precisão de 100% e uma sensibilidade de 81,11%;
- Na previsão dos oligodendrogliomas, o classificador apresentou uma precisão de 74,38% e uma sensibilidade de 100%;
- Na previsão dos oligoastrocitomas, o classificador apresentou uma precisão de 100% e uma sensibilidade de 70%.

Todo o processo acima descrito foi repetido para o classificador seguinte. Neste caso, para a previsão do grau tumoral a partir das características radiômicas, as variáveis “ID” e “diagnóstico” foram excluídas. Para além disto teve de ser novamente eliminado um caso do estudo por constituir um *missing value*, vendo-se a amostra reduzida a 53 casos. Não foi necessário realizar codificação binária da variável “grau” pelo fato de este já se encontrar representado numericamente pelo grau 2 e grau 3. A partir destes dados foi obtido o Gráfico 8: do total dos 53 participantes do estudo, 23 possuem um glioma de grau 2 e 30 possuem um glioma de grau 3.

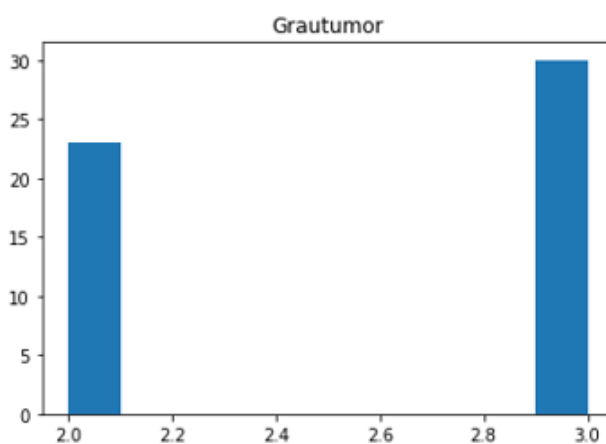


Gráfico 8 Histograma representativo dos pacientes com grau 2 e grau 3 tumoral.

O próximo passo passou pela construção de um classificador *Random Forest* a partir do *set* de treino (x,y) , estando “ x ” associado às características radiômicas e “ y ” à variável grau. A partir da realização de 10 medições foi obtida a percentagem média da acurácia de generalização do classificador. Os resultados que se encontram no Anexo 27 demonstram que a mesma apresenta um valor médio de aproximadamente 78,87%.

O próximo passo consistiu em determinar as 5 características radiômicas mais importantes na previsão do grau tumoral. Na Figura 20 encontram-se representadas algumas delas. Observando os resultados que se encontram no Anexo 28 verifica-se que foram realizadas 20 medições, a partir das quais foi possível precisar as características que se manifestaram com maior frequência como as de maior impacto no processo de previsão:

- Medição da correlação na ROI correspondente à zona tumoral captante na ponderação T1;
- Medição do contraste na ROI correspondente à zona tumoral captante na ponderação T2;
- Medição da dissimilaridade na ROI correspondente à zona tumoral captante na ponderação T2;
- Medição da homogeneidade na ROI correspondente à zona tumoral captante na ponderação T1;
- Medição da homogeneidade na ROI correspondente à zona de edema na ponderação FLAIR;
- Medição da entropia \log_{10} na ROI correspondente à zona tumoral captante na ponderação T2.

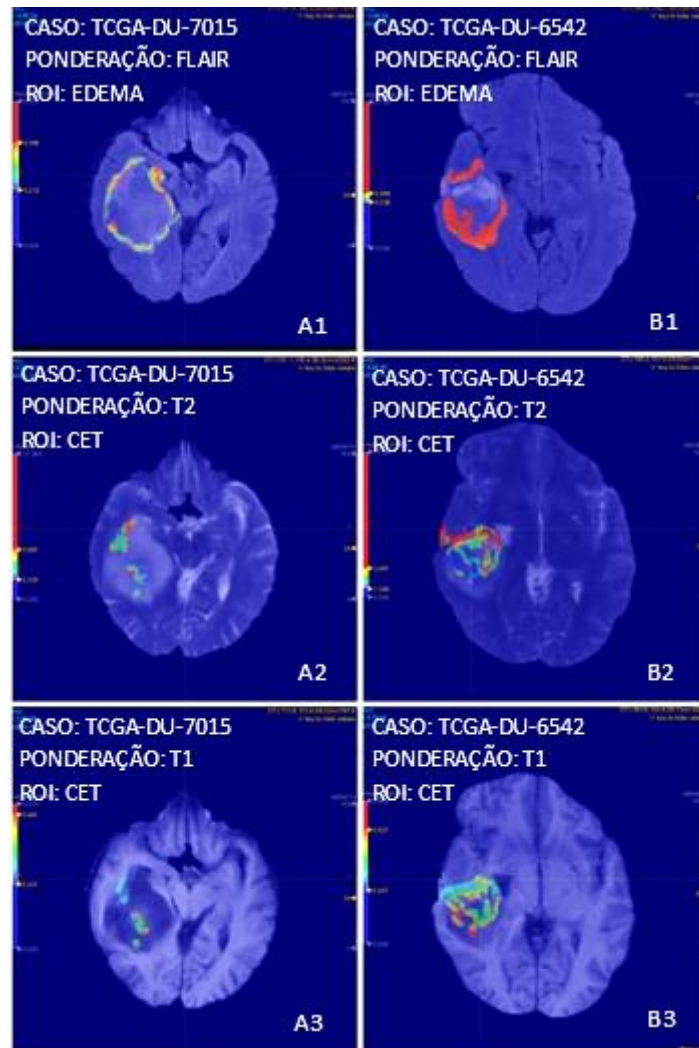


Figura 20 Imagens representativas de algumas das características radiômicas GLCM mais importantes na previsão do grau tumoral. A letra A corresponde a um grau 2 e a letra B a um grau 3. Os números 1 e 3 correspondem à característica GLCM homogeneidade, e o número 2 à dissimilaridade ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Por último foram obtidos os valores de precisão e de sensibilidade na previsão do grau tumoral. Estes valores foram calculados a partir das matrizes de confusão obtidas, tendo sido *à posteriori* obtida uma média de precisão e sensibilidade final. Analisando os resultados que se encontram discriminados no Anexo 29 e Anexo 30 é possível concluir que:

- Na previsão grau 2 tumoral, o classificador apresentou uma precisão de 98,71% e uma sensibilidade de 97,39%;
- Na previsão grau 2 tumoral, o classificador apresentou uma precisão de 98,06% e uma sensibilidade de 99,02%.

4. Discussão

Através da análise da base de dados REMBRANDT foi possível determinar que da totalidade dos 32 pacientes, 62,5% apresentavam como diagnóstico a presença de um GBM.

Os resultados deste estudo demonstraram que o diagnóstico parece estar relacionado com a idade dos pacientes, uma vez que a incidência do GBM foi mais comum numa faixa etária mais avançada comparativamente aos pacientes sem GBM. A mediana de idades também serviu para evidenciar esta relação, uma vez que o valor da mediana em pacientes com GBM foi de 54,5 anos e em pacientes sem GBM foi de apenas 42,5 anos. A relação entre as variáveis “diagnóstico” e “sobrevivência” foi de igual forma investigada, onde foi possível observar que o intervalo de tempo de sobrevivência de pacientes com GBM é inferior ao dos pacientes sem GBM, sendo que a sua mediana é de, respetivamente, 11 meses e 15 meses. Todavia, a partir de um teste estatístico de *Mann-Whitney U* foi possível determinar que existe uma correlação significativa entre a idade dos pacientes e o tipo de diagnóstico, ao contrário do tipo de diagnóstico e o tempo de sobrevivência dos pacientes. É de salientar que a ausência de correlação significativa entre estas últimas duas variáveis pode ter sido negativamente influenciada pelo baixo valor da amostra (N=32).

Relativamente à concordância inter-avaliador:

- O teste de *Kendall's W* para variáveis ordinais determinou que as características VASARI com maior concordância foram as características relacionadas com a qualidade do realce tumoral (4), a proporção do realce tumoral (5), a proporção de zona tumoral sem realce, a proporção da necrose (7) e a espessura do realce das margens tumorais (11);
- O teste de margem livre *Kappa* para variáveis nominais determinou que as características VASARI com maior concordância foram as características relacionadas com o lado do epicentro tumoral (2), a presença ou não de quistos e a distribuição tumoral (9);

O passo seguinte consistiu em obter, a partir da ferramenta de *Machine Learning*, as variáveis VASARI com maior importância na previsão do diagnóstico tumoral. Os resultados determinaram que, de um modo geral, as características VASARI mais decisivas foram a qualidade do realce tumoral (4), a proporção do realce tumoral (5), a proporção da

necrose (7), a espessura do realce das margens tumorais (11) e a extensão do componente nCET removido (27). Como já foi referido anteriormente, as características 4, 5, 7 e 11 situam-se dentro do intervalo das características com maior peso no diagnóstico. Todavia, o terceiro neurorradiologista atribui à característica 27 um lugar entre as 3 características VASARI de maior importância. Tendo em conta que esta corresponde a uma característica de avaliação pós-cirúrgica, não se consegue prever a razão da mesma ser tão determinante na previsão do diagnóstico tumoral.

Analisando estes resultados e comparando com os anteriormente mencionados é possível observar que existe alguma semelhança entre as características mais decisivas na previsão do diagnóstico tumoral e as características com maior concordância inter-avaliador. Esta evidência revela-se como um fator positivo no processo de caracterização qualitativa, uma vez que as características VASARI fundamentais para determinação do diagnóstico são, em maioria, as que revelam maior concordância entre os médicos. Estudos realizados permitiram determinar que algumas destas características estão diretamente relacionadas com a diminuição do PFS, como é o caso da elevada proporção de necrose tumoral (6) ⁽⁴⁾ e da presença de realce tumoral (4) ⁽⁵⁾. Outras características estão relacionadas com a OS, como é o exemplo do lado do epicentro tumoral (2) e da distribuição tumoral (9), assim como da proporção de realce tumoral (5) ⁽²⁶⁾ e da espessura do realce das margens tumorais (11) ⁽¹⁷⁾, cujo aumento da sua percentagem provoca uma diminuição da OS.

A percentagem de acurácia de generalização dos neurorradiologistas foi também calculada, onde foi possível concluir que classificador treinado com os dados do segundo neurorradiologista foi o que possuiu o resultado mais satisfatório ao denotar um valor de 96,9%.

Os classificadores *Random Forest* foram alvo de uma avaliação. A primeira fase desta análise consistiu na obtenção dos valores de precisão e sensibilidade relativos a cada modelo de classificação. Observou-se que os 3 classificadores treinados com os dados de cada neurorradiologista apresentaram um valor de precisão igual a 100%, pelo fato de todos os GBM detetados corresponderem a diagnósticos reais. Todavia, um paciente com GBM foi indevidamente classificado, vendo-se deste modo o valor da sensibilidade ser reduzido a 91,7%. A segunda fase da avaliação passou pelo cruzamento entre as diferentes bases de dados e modelos de classificação. Observando os resultados foi possível determinar que o

valor da precisão diminuía aquando o cruzamento dos diferentes classificadores com a base de dados do primeiro neurorradiologista, ou seja, surgiram situações em que pacientes foram identificados como portadores de GBM quando não o tinham. O valor da sensibilidade rondou entre os 85,82% e os 92,53%, estando o seu menor valor associado ao cruzamento entre a base de dados do primeiro neurorradiologista e o classificador treinado com os dados do segundo neurorradiologista. Para além disto, os valores de sensibilidade obtidos aquando o cruzamento do classificador treinado com os dados do primeiro neurorradiologista com as bases de dados dos restantes neurorradiologistas foram sempre inferiores aos valores obtidos entre o cruzamento das bases de dados e dos classificadores treinados com os dados do segundo e terceiro neurorradiologista. Ou seja, existiu um maior número de casos de pacientes com GBM que não foram identificados. Analisando estes resultados parece haver um declínio no valor das métricas de precisão e sensibilidade sempre que é utilizada a base de dados do primeiro neurorradiologista ou o seu respetivo classificador. Apesar de, na primeira fase de avaliação da ferramenta de aprendizagem automática, os valores de precisão e de sensibilidade obtidos para o classificador treinado com os dados do primeiro radiologista serem semelhantes aos valores obtidos para os classificadores treinados com os dados do segundo e terceiro neurorradiologista, o mesmo não se verifica na segunda fase da avaliação. Isto poderá eventualmente estar associado à baixa coerência no processo de classificação da base de dados do primeiro neurorradiologista.

Esta base de dados apresentou alguns problemas associados à interpretação da pontuação das características VASARI, pelo fato de por vezes existir pouca clareza quanto à sua avaliação. Isto é, o método utilizado para a atribuição de uma pontuação para cada uma das características VASARI torna-se um pouco confuso quando é introduzida a opção “indeterminado”, que poderá eventualmente, ou não, representar um *missing value*. Outra das falhas detetadas está associada à opção “nenhum” e à opção “n/a”. À partida, dizer que uma determinada característica não é aplicada ao estudo será o mesmo que dizer que ela não está presente na imagem, não sendo possível ser determinada, o que introduz novamente o problema da opção “indeterminado”. Todavia, a base de dados faz distinção entre estas opções que aparentemente terão o mesmo significado.

De seguida prosseguiu-se para a avaliação da base de dados TCGA-LGG. Para este estudo, aquando o cálculo das características radiômicas foram selecionados 64 níveis de cinzento. Estudos realizados demonstraram que o número de cinzentos estabelecidos não

possui influência sobre o tipo de diagnóstico obtido, como a diferenciação entre lesões tumorais benignas e malignas ⁽¹⁹⁾. Todavia é preciso ter em atenção que quanto menor for o número de cinzentos estabelecidos, mais difícil será caracterizar uma estrutura, pois pequenas lesões podem passar despercebidas. O aumento do número de valores de cinzento estará associado a uma otimização de resultados até um determinado ponto.

A análise desta base de dados foi dividida em duas etapas: avaliação das características VASARI e avaliação das características radiômicas. Cada etapa foi subdividida em previsão de diagnóstico e previsão de grau tumoral. Ambas as bases de dados foram sujeitas a um processo de comparação apesar de possuírem uma diferença de 3 casos entre si.

Na previsão do diagnóstico tumoral, as características radiômicas mais decisivas neste processo estão associadas à medição da uniformidade (energia), da heterogeneidade (entropia \log_{10}) e da probabilidade de ocorrência de um par de vóxeis (correlação) na ROI correspondente à zona de edema numa ponderação T2. Para além destas foram também decisivas as características relacionadas com a dissimilaridade e com o contraste na ROI associada à zona sem realce tumoral numa ponderação T2 e T1 pós-contraste, respetivamente. Em relação às VASARI, as características mais importantes estão associadas à invasão do hemisfério contralateral pelo edema (15), à restrição da difusão (17) e à erosão da tábua óssea interna (25).

No que se refere à previsão do grau tumoral, uma das características radiômicas com maior peso no processo de decisão foi a medição da homogeneidade na ROI correspondente à zona de edema numa ponderação FLAIR. Todavia, a ROI associada à zona tumoral captante foi a mais valorizada. A partir desta foi avaliada: para uma ponderação T1, a homogeneidade e a probabilidade de ocorrência de um par de voxels (correlação) na ROI selecionada; para uma ponderação T2, o contraste, a dissimilaridade e a heterogeneidade (entropia \log_{10}). Relativamente às VASARI, as características de maior interesse são a proporção da zona tumoral captante (5) e da zona tumoral não captante (6), assim como a espessura da margem de captação (11).

Apesar de não existir similaridade entre as características de maior importância na previsão do diagnóstico e na previsão do grau tumoral foi observada uma semelhança entre as características radiômicas e VASARI de maior interesse, principalmente na previsão do

grau tumoral. Para além disto, no que diz respeito às características radiômicas, não existiu grande disparidade entre valores aquando a obtenção da moda das mesmas, levando a querer que não existe nenhuma característica líder no processo de previsão do diagnóstico e do grau tumoral, mas sim um conjunto de características que contribuem para as assinaturas radiômicas. O mesmo se demonstrou em algumas características VASARI, embora que não de uma forma tão marcada.

Os valores de acurácia obtidos foram mais satisfatórios aquando a utilização dos classificadores treinados com as características VASARI, contudo é preciso recordar que esta métrica por si só não permite uma avaliação adequada do modelo de classificação, uma vez que não tem em conta os falsos positivos e os falsos negativos. Esta afirmação pode ser sustentada pela diferença considerável que foi observada entre o valor da precisão e da sensibilidade do diagnóstico tumoral, comparando o classificador treinado com as características VASARI com o classificador treinado com as características radiômicas. Neste processo, as métricas das características radiômicas demonstraram valores bastante mais elevados na previsão do diagnóstico. Todavia, o mesmo não sucedeu para o grau tumoral, que apesar de não apresentar diferenças tão destoantes, as características VASARI apresentaram valores mais elevados de precisão e sensibilidade. Se efetuarmos uma comparação entre as duas bases de dados utilizadas neste estudo é possível verificar que as características VASARI com maior importância no processo de previsão do grau tumoral estão entre as características ordinais que apresentaram maior concordância inter-avaliador. Apesar de as características ordinais estarem sujeitas a uma maior subjetividade da sua avaliação comparativamente às características nominais, com base na evidência anterior é possível afirmar que os neurorradiologistas se encontram altamente treinados para a classificação destas características, uma vez que são de extrema importância. Para além disto é preciso ter em conta que, apesar da grande importância das características texturais na caracterização tumoral, estas encontram-se limitadas por não terem capacidade de refletir determinados parâmetros, como é o caso da avaliação de proporções de regiões tumorais. Todos estes fatores podem justificar o melhor desempenho das características VASARI na previsão do grau tumoral.

Relativamente aos valores de precisão e sensibilidade obtidos, a diferença em maior destaque foi o valor da sensibilidade na previsão dos oligoastrocitomas utilizando as VASARI *versus* características radiômicas. Aquando a utilização das VASARI, o valor da

sensibilidade foi de apenas 16,24%, ou seja foram escassas as vezes em que os oligoastrocitomas foram devidamente diagnosticados, tendo estes sido na sua grande parte confundidos com outros tipos de diagnósticos tumorais. Este valor subiu consideravelmente, atingindo um valor de 70% aquando a utilização das características radiômicas para previsão deste diagnóstico tumoral. Todavia, o valor da precisão foi de 100% para os dois classificadores. Tendo em conta estes valores observamos a importância de uma análise alargada das métricas de avaliação, pois a análise dos modelos de classificação baseada em apenas um valor pode induzir em erro implicando a viabilidade do mesmo.

É possível observar que os valores de precisão e de sensibilidade obtidos para a base REMBRANDT não variaram consoante a leitura dos módulos *Python*, ao contrário dos valores obtidos para a base de dados TCGA-LGG. O motivo desta assimetria de valores pode estar associado ao fato da base de dados TCGA-LGG ter sido construída a partir de estudos de múltiplas instituições com diferentes equipamentos e protocolos de RM, cuja avaliação VASARI foi realizada por diferentes neurorradiologistas. Tendo em conta que os estudos da base de dados REMBRANDT derivam unicamente da instituição TJU é provável que exista uma standardização de protocolos, o que se reflete numa consistência dos resultados.

5. Conclusão

A RM consiste numa modalidade imagiológica de extrema importância no estudo dos gliomas, por permitir a avaliação do contraste anatómico das estruturas (T1, T2 e T2-FLAIR) e a alteração de contraste em T1 após a administração de gadolínio (DCE) ⁽⁷⁾.

Nesta dissertação, o aumento do grau tumoral dos gliomas parece estar associado a uma maior faixa etária e à diminuição do tempo de sobrevivência dos pacientes.

A partir da informação recolhida da base de dados REMBRANDT foi evidenciada a elevada concordância inter-observador na caracterização VASARI dos gliomas, assim como a semelhança entre as características mais concordantes e as mais importantes no processo de decisão. Todavia, a partir da análise da base de dados TCGA-LGG verificou-se que características radiômicas texturais GLCM apresentaram excelentes resultados na previsão do diagnóstico tumoral em gliomas de baixo grau, comparativamente às características VASARI, graças ao seu potencial para integrar a descrição de fenótipos tumorais. Foi também determinado que existem algumas semelhanças, principalmente entre as características VASARI e as características radiômicas mais importantes na previsão do grau tumoral. Grande parte destas características estão associadas à avaliação do realce tumoral após a administração de gadolínio, cujas proporções de zona tumoral captante e não captante corresponderam, na primeira fase do estudo de campo, a algumas das características com maior concordância inter-avaliador. Ora, para além de estas serem características determinantes no estadiamento tumoral são também, por regra, corretamente avaliadas. Apesar dos elevados valores de precisão e sensibilidade das características texturais na previsão do diagnóstico e do grau tumoral é preciso relembrar as limitações inerentes, como é o caso da análise do tipo de parâmetros acima mencionados. Deste modo, as características VASARI possuem um papel pertinente na caracterização de parâmetros chave no estadiamento destas lesões tumorais. Apesar da importância dos *Radiomics* deve estar sempre presente outro tipo de informação complementar, seja ela clínica ou genética ^(4,9,11,31).

O conceito de assinaturas radiômicas foi também evidenciado durante a segunda fase do estudo de campo, ao ser demonstrado que diferentes características radiômicas com pesos semelhantes se complementavam na determinação do diagnóstico e do grau tumoral.

A escassa partilha de dados e de resultados entre investigadores, a falta de standardização (parâmetros de aquisição e reformatação em RM, características radiômicas, métodos de classificação, interoperabilidade semântica radiômica, etc.), a elevada complexidade técnica, o sobreajuste da ferramenta de aprendizagem automática e etc., são fatores que dificultam também a determinação da robustez do estudo, que ocorre quando a mesma análise é passível de ser aplicada a diferentes amostras ^(1,11,15,16,19,22,23,31). Afora da grande utilidade das ferramentas de *Machine Learning*, não podemos ignorar o fato de a mesma apresentar um lastro de coerência quando é submetida à ausência de parâmetros padrão de obtenção e avaliação das imagens médicas. Ao longo deste estudo foram obtidas as médias de precisão e de sensibilidade de previsão do diagnóstico e do grau tumoral, onde se constatou, para uma base de dados com ausência de standardização de parâmetros, a variação dos seus valores aquando as diversas leituras dos módulos *Python*. Embora que esta variação não seja abrupta é preciso compreender a gravidade de um possível diagnóstico erróneo de uma lesão tumoral agressiva.

Apesar de existirem dados retrospectivos disponíveis em grandes bases de dados, muitos possuem informação em falta, o que impossibilita o seu estudo e generalização em larga escala ^(16,31). A solução passa pelo papel ativo dos radiologistas na criação de bases de dados, a partir da obtenção contínua de dados prospectivos ^(16,21). Hoje em dia já existe a visão de um conceito de *Picture Archiving and Radiomics Knowledge Systems (PARKS)*, que tem o objetivo de permitir a identificação automática de áreas de interesse, com a sua respetiva segmentação e posterior extração de características radiômicas. Sempre que existam exames anteriores, o sistema será capaz de detetar automaticamente estas áreas e proceder a uma comparação a nível radiômico ^(1,16).

Como perspetiva futura espera-se que os próximos estudos permitam legitimar o valor acrescentado dos *Radiomics* obtidos a partir de imagens médicas através da sua aplicação em estudos de larga escala ^(4,17). Seria também uma mais-valia a possibilidade de avaliar as características radiômicas do protocolo de RM de uma forma global, ao invés da sua avaliação individual nas diferentes ponderações. Isto é fundir a informação associada a todas as ponderações utilizadas no protocolo de RM para o estudo dos gliomas e aplicar o estudo das características radiômicas multi-sequência.

É de salientar que as características radiômicas e a sua utilização em conjunto com ferramentas de aprendizagem automática podem vir a ser uma importante ferramenta de apoio à decisão no sentido de procurar prever diagnósticos mais exatos, a partir da procura de padrões individuais das lesões tumorais que podem não ser visíveis a olho nu. Isto iria aumentar a precisão diagnóstica, o tratamento individualizado, assim como a eliminação de alguma sobrecarga de trabalho devido à automatização de alguns processos ^(15,20,22,23,27).

Bibliografia

1. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, De Jong EEC, Van Timmeren J, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017;14(12):749–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>
2. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2018 Mar 21];48(4):441–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804911009993?via%3Dihub>
3. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Cavalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5.
4. Kotrotsou A, Zinn PO, Colen RR. Radiomics in Brain Tumors: An Emerging Technique for Characterization of Tumor Environment. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2016;24(4):719–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2016.06.006>
5. Zhou H, Vallières M, Bai HX, Su C, Tang H, Oldridge D, et al. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(6):862–70.
6. Zhou M, Scott J, Chaudhury B, Hall L, Goldgof D, Yeom KW, et al. Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(2):208–16.
7. Ellingson BM. Radiogenomics and Imaging Phenotypes in Glioblastoma: Novel Observations and Correlation with Molecular Characteristics. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2015 Jan 20 [cited 2018 Apr 20];15(1):506. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-014-0506-0>

8. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2018 Mar 21];38:122–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28595812>
9. Abrol S, Kotrotsou A, Salem A, Zinn PO, Colen RR. Radiomic Phenotyping in Brain Cancer to Unravel Hidden Information in Medical Images. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(1):43–53.
10. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C. Low-grade gliomas: The challenges of imaging. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2014;95(10):957–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.07.005>
11. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2018 Mar 23];61(13):R150–66. Available from: <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=13/a=R150?key=crossref.134478778713970aff90f16abe110608>
12. McGarry SD, Hurrell SL, Kaczmarowski AL, Cochran EJ, Connelly J, Rand SD, et al. Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomic Profiles Predict Patient Prognosis in Newly Diagnosed Glioblastoma Before Therapy. *Tomogr a J imaging Res* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Mar 21];2(3):223–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774518>
13. Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo D. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. 2010;62(6):1609–18.
14. Nogueira MA, Abreu PH, Martins P, Machado P, Duarte H, Santos J. Image descriptors in radiology images: a systematic review. *Artif Intell Rev* [Internet]. 2017 Apr 28 [cited 2018 May 10];47(4):531–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10462-016-9492-8>
15. Narang S, Lehrer M, Yang D, Lee J, Rao A. Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 8];5(4):383–97. Available from:

<http://tcr.amegroups.com/article/view/8806/7741>

16. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* [Internet]. 2016 Feb 18 [cited 2018 Mar 21];278(2):563–77. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015151169>
17. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, Xu J, Echegaray S, Steinberg GK, et al. Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features. *Radiology* [Internet]. 2014;273(1):168–74. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14131731>
18. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. Woloschak GE, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2018 Mar 23];9(7):e102107. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0102107>
19. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med drug Dev* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 21];1(2):207–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28042608>
20. Kahn CE. From Images to Actions: Opportunities for Artificial Intelligence in Radiology. *Radiology* [Internet]. 2017;285(3):719–20. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017171734>
21. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30:1234–48.
22. Parmar C, Grossmann P, Rietveld D, Rietbergen MM, Lambin P, Aerts HJWL. Radiomic Machine-Learning Classifiers for Prognostic Biomarkers of Head and Neck Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2015;5(December). Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00272/abstract>
23. Verma V, Simone CB, Krishnan S, Lin SH, Yang J, Hahn SM. The Rise of Radiomics and Implications for Oncologic Management. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(7):2016–8.

24. Mazurowski MA. Radiogenomics: What It Is and Why It Is Important. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2015;12(8):862–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2015.04.019>
25. National Cancer Institute [Internet]. NCI Dictionary of Cancer Terms. [cited 2018 Jun 23]. Available from: <https://www.cancer.gov/>
26. Wangaryattawanich P, Hatami M, Wang J, Thomas G, Flanders A, Kirby J, et al. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: Imaging predictors of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol*. 2015;17(11):1525–37.
27. Dreyer KJ, Geis JR. When Machines Think: Radiology’s Next Frontier. *Radiology* [Internet]. 2017;285(3):713–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017171183>
28. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Oct 17 [cited 2018 Mar 21];5(1):13087. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep13087>
29. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. *RadioGraphics* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 May 15];37(2):505–15. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.2017160130>
30. Wang S, Summers RM. Machine learning and radiology. *Med Image Anal* [Internet]. 2012;16(5):933–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2012.02.005>
31. Sala E, Mema E, Himoto Y, Veeraraghavan H, Brenton JD, Snyder A, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clin Radiol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2018 Apr 20];72(1):3–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009926016303737?via%3Dihub>

32. Reni M, Mazza E, Zanon S, Gatta G, Vecht CJ. Central nervous system gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017;113:213–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.021>
33. Westbrook C, Kaut C. *MRI in practice*. 2nd ed. Wiley 1998, editor. 1998.
34. Mri S, Protocol MRI, Cao Y. *Advanced MR Imaging Protocol for Glioblastoma*.
35. Kim HS, Goh MJ, Kim N, Choi CG, Kim SJ, Kim JH. Wich Combination of MR Imaging Modalities Is Best for Predicting Recurrent Glioblastoma ? Study of Diagnostic Accuracy and Reproducibility. 2014;273(3).
36. Stadlbauer A, Buchfelder M, Salomonowitz E, Ganslandt O. Fiber Density Mapping of Gliomas : Histopathologic Evaluation of a Diffusion-Tensor Imaging Data Processing Method 1 Methods : Results : 2010;257(3).
37. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–20.
38. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(2):139–50.
39. Bakas S, Akbari H, Sotiras A, Bilello M, Rozycki M, Kirby JS, et al. Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Sci Data* [Internet]. 2017 Sep 5 [cited 2018 Apr 20];4:170117. Available from: <http://www.nature.com/articles/sdata2017117>
40. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: Role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2015;21(2):249–57.
41. Vasari guidelines characteristics GBM's on MRI scans. 2010;
42. Freymann J. Nacional Cancer Institute/ NCI Wiki [Internet]. VASARI. 2012 [cited 2018 May 23]. Available from: <https://wiki.nci.nih.gov/display/cip/vasari>

43. Zhao B, Tan Y, Tsai W-Y, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Sep 24 [cited 2018 Mar 23];6(1):23428. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep23428>
44. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S, Initiative for the IBS. Image biomarker standardisation initiative [Internet]. arXiv e-prints. 2018. Available from: <http://arxiv.org/abs/1612.07003>
45. Buvat I, Orlhac F, Soussan M. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56(11):1642–4. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.163469>
46. Coutinho TAF. Métodos Estatísticos Relacionais para Previsão de Resultados Médicos. 2010;69.
47. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics* [Internet]. 2017;37(7):2113–31. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017170077>
48. Alexandra F, Serras J. Métodos de Aprendizagem Automática Um estudo baseado na avaliação e previsão de clientes bancários. 2015.
49. Eulogio R. Oracle + DataScience.com [Internet]. Introduction to Random Forests. 2017 [cited 2018 Feb 3]. Available from: <https://www.datascience.com/resources/notebooks/random-forest-intro>
50. Legendre P. Species associations: The Kendall coefficient of concordance revisited. *J Agric Biol Environ Stat*. 2005;10(2):226–45.
51. Manstavicius M. STATISTICS II (NONPARAMETRIC TESTS AND ANOVA). BACHELOR’S LEVEL COURSE LEARNING GUIDE [Internet]. Vol. Unknown, Digital Times. 2012. Available from: http://www.dt.co.kr/contents.html?article_no=2012071302010531749001
52. Hien MD, Großgasteiger M, Weymann A, Rauch H, Rosendal C. Reproducibility in

- echocardiographic two- and three-dimensional mitral valve assessment. Echocardiography. 2014;31(3):311–7.
53. Thawrani D, Agabegi SS, Eismann E, Martin R, Sturm PF. Accuracy and reliability of drawing central sacral vertical line on scoliosis radiographs in clinical practice. Spine Deform [Internet]. 2013;1(1):16–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspd.2012.10.003>
 54. Matousek V, Mautner P. Text, Speech and Dialogue. 2009. 270 p.
 55. Randolph JJ. Free-Marginal Multirater Kappa. Joensuu Learn Instr Symp. 2005;1–20.
 56. Menezes R. a Entropia Como Medida De Informação Na Modelação. Temas em Métodos Quant 3. 2003;
 57. Scientific Volume Imaging [Internet]. Image histograms. Available from: <https://svi.nl/ImageHistogram>
 58. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. Pattern Recognit Lett. 2006;27(8):861–74.
 59. Beleites C, Salzer R, Sergo V. Validation of soft classification models using partial class memberships: An extended concept of sensitivity & co. applied to grading of astrocytoma tissues. Chemom Intell Lab Syst. 2013;122:12–22.
 60. Shung KP. Towards Data Science [Internet]. Accuracy, Precision, Recall or F1? 2018. Available from: <https://towardsdatascience.com/accuracy-precision-recall-or-f1-331fb37c5cb9>
 61. Scarpace, Lisa, Flanders, Adam E., Jain, Rajan, Mikkelsen, Tom, & Andrews, David W. (2015). Data From REMBRANDT. The Cancer Imaging Archive.<http://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2015.588OZUZB>
 62. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. The Cancer Imaging Archive (TCIA):

- Maintaining and Operating a Public Information Repository, *Journal of Digital Imaging*, Volume 26, Number 6, December, 2013, pp 1045-1057.
63. Pedano, N., Flanders, A. E., Scarpace, L., Mikkelsen, T., Eschbacher, J. M., Hermes, B., Ostrom, Q. (2016). Radiology Data from The Cancer Genome Atlas Low Grade Glioma [TCGA-LGG] collection. The Cancer Imaging Archive. <http://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2016.L4LTD3TK>
 64. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository, *Journal of Digital Imaging*, Volume 26, Number 6, December, 2013, pp 1045-1057.
 65. Spyridon Bakas, Hamed Akbari, Aristeidis Sotiras, Michel Bilello, Michel Rozycki, Justin S Kirby, John B Freymann, Keyvan Farahani, Christos Davatzikos. "Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features", *Nature Scientific Data*, 4:170117 doi: 10.1038/sdata.2017.117 (2017).
 66. Scikit-learn: Machine Learning in Python, Pedregosa et al., *JMLR* 12, pp. 2825-2830, 2011
 67. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
 68. Randolph, J. J. (2008). Online Kappa Calculator [Computer software]. Retrieved from <http://justus.randolph.name/kappa>
 69. Anaconda Software Distribution. Computer software. Vers. 1.9.7. Anaconda, Nov. 2016. Web. <<https://anaconda.com>>.
 70. C Nioche, F Orlhac, S Boughdad, S Reuzé, J Goya-Outi, C Robert, C Pellot-Barakat, M Soussan, F Frouin, and I Buvat. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Research* 2018; 78(16):4786-4789
 71. Malekipirbazari M, Aksakalli V. Risk assessment in social lending via random forests. *Expert Syst Appl*. 2015;42(10):4621–31.

Anexos

Anexo 1 – Apresentação dos resultados do teste *Kendall's W* para as características VASARI ordinais.

N	Característica VASARI	<i>Kendall's W</i>	Valor <i>p</i>
32	4	0,950	<0,001
32	5	0,900	<0,001
32	6	0,906	<0,001
32	7	0,926	<0,001
32	11	0,915	<0,001
32	12	0,693	<0,001
32	13	0,312	0,567
32	14	0,835	<0,001
32	26	0,795	<0,001
32	27	0,655	0,001
32	28	0,732	<0,001
32	29	0,792	<0,001
32	30	0,828	<0,001

Anexo 2 – Apresentação dos resultados do teste de margem livre *Kappa* para as características VASARI nominais.

N	Característica VASARI	Teste de margem livre <i>Kappa</i>	IC 95%
32	2	0,84	[0.72, 0.97]
32	3	0,53	[0.37, 0.69]
32	8	0,83	[0.68, 0.99]
32	9	0,78	[0.64, 0.91]
32	10	0,23	[0.06, 0.41]
32	15	0,56	[0.39, 0.74]
32	16	0,33	[0.10, 0.57]
32	17	0,24	[0.08, 0.39]
32	18	0,75	[0.57, 0.93]
32	19	0,58	[0.37, 0.80]
32	20	0,67	[0.46, 0.87]
32	21	0,62	[0.41, 0.84]
32	22	0,62	[0.45, 0.80]
22	23	0,62	[0.41, 0.84]
32	24	0,75	[0.57, 0.93]
32	25	0,75	[0.57, 0.93]

Anexo 3 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador para cada um dos neurorradiologistas.

Medição	Neurorradiologista 1	Neurorradiologista 2	Neurorradiologista 3
1 ^a	0,9375	0,96875	0,9375
2 ^a	0,90625	0,96875	0,9375
3 ^a	0,9375	0,96875	0,96875
4 ^a	0,9375	0,96875	0,9375
5 ^a	0,90625	0,96875	0,96875
6 ^a	0,9375	0,96875	0,9375
7 ^a	0,9375	0,96875	0,9375
8 ^a	0,90625	0,96875	0,9375
9 ^a	0,9375	0,96875	0,9375
10 ^a	0,90625	0,96875	0,9375
Média	0,925	0,96875	0,94375

Anexo 4 – Medições obtidas da importância das características VASARI para o primeiro neurorradiologista.

Medição	1 ^a VASARI	2 ^a VASARI	3 ^a VASARI
1 ^a	4	11	5
2 ^a	4	11	5
3 ^a	4	11	5
4 ^a	11	4	5
5 ^a	11	4	5
6 ^a	11	4	7
7 ^a	11	4	5
8 ^a	11	5	4
9 ^a	4	11	26
10 ^a	11	4	5
11 ^a	4	11	5
12 ^a	4	11	5
13 ^a	11	4	5

14^a	11	4	5
15^a	5	4	11
16^a	4	11	5
17^a	4	11	5
18^a	11	5	4
19^a	11	4	5
20^a	4	11	5
Moda	11	4 e 11	5

Anexo 5 – Medições obtidas da importância das características VASARI para o segundo neurorradiologista.

Medição	1^a VASARI	2^a VASARI	3^a VASARI
1^a	7	4	11
2^a	7	11	4
3^a	7	4	11
4^a	4	7	6
5^a	7	4	6
6^a	4	11	7
7^a	7	11	4
8^a	4	7	6
9^a	7	11	4
10^a	4	7	6
11^a	7	4	11
12^a	11	7	4
13^a	7	4	6
14^a	7	4	11
15^a	4	7	11
16^a	7	4	11
17^a	7	11	6
18^a	4	7	11
19^a	4	7	11
20^a	4	6	7

Moda	7	4	11
-------------	---	---	----

Anexo 6 – Medições obtidas da importância das características VASARI para o terceiro neurorradiologista.

Medição	1ª VASARI	2ª VASARI	3ª VASARI
1ª	7	27	11
2ª	6	27	5
3ª	6	5	27
4ª	5	11	27
5ª	27	5	11
6ª	11	6	27
7ª	6	5	7
8ª	11	6	27
9ª	5	7	27
10ª	7	11	6
11ª	11	7	6
12ª	7	6	27
13ª	11	5	6
14ª	27	11	4
15ª	5	27	11
16ª	7	11	5
17ª	11	27	7
18ª	5	6	7
19ª	6	5	27
20ª	27	5	11
Moda	11	5	27

Anexo 7 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do primeiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do segundo neurorradiologista.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	75%
2 ^a	100%	91,7%
3 ^a	100%	91,7%
4 ^a	100%	91,7%
5 ^a	100%	91,7%
6 ^a	100%	91,7%
7 ^a	100%	83,3%
8 ^a	100%	91,7%
9 ^a	100%	83,3%
10 ^a	100%	91,7%
Média	100%	88,35%

Anexo 8 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do primeiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do terceiro neurorradiologista.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	91,7%
2 ^a	100%	91,7%
3 ^a	100%	83,3%
4 ^a	100%	83,3%
5 ^a	100%	91,7%
6 ^a	100%	91,7%
7 ^a	100%	83,3%
8 ^a	100%	91,7%
9 ^a	100%	91,7%
10 ^a	100%	91,7%
Média	100%	89,18%

Anexo 9 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do segundo neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do primeiro neurorradiologista.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	83,3%	83,3%
2 ^a	100%	91,7%
3 ^a	91,7%	83,3%
4 ^a	100%	91,7%
5 ^a	100%	83,3%
6 ^a	100%	91,7%
7 ^a	91,7%	83,3%
8 ^a	91,7%	83,3%
9 ^a	91,7%	83,3%
10 ^a	100%	83,3%
Média	95,01%	85,82%

Anexo 10 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do segundo neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do terceiro neurorradiologista.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	91,7%
2 ^a	100%	91,7%
3 ^a	100%	91,7%
4 ^a	100%	91,7%
5 ^a	100%	91,7%
6 ^a	100%	91,7%
7 ^a	100%	91,7%
8 ^a	100%	91,7%
9 ^a	100%	91,7%
10 ^a	100%	91,7%
Média	100%	91,7%

Anexo 11 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do terceiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do primeiro neurorradiologista.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1^a	91,7%	91,7%
2^a	91,7%	91,7%
3^a	100%	91,7%
4^a	91,7%	91,7%
5^a	91,7%	91,7%
6^a	91,7%	100%
7^a	91,7%	91,7%
8^a	100%	91,7%
9^a	100%	91,7%
10^a	91,7%	91,7%
Média	94,19%	92,53%

Anexo 12 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador treinado com os dados do terceiro neurorradiologista ao seu cruzado com os dados do segundo neurorradiologista.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1^a	100%	91,7%
2^a	100%	91,7%
3^a	100%	91,7%
4^a	100%	91,7%
5^a	100%	91,7%
6^a	100%	91,7%
7^a	100%	91,7%
8^a	100%	91,7%
9^a	100%	91,7%
10^a	100%	91,7%
Média	100%	91,7%

Anexo 13 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do diagnóstico tumoral a partir da análise das características VASARI.

Medição	
1 ^a	0,4314
2 ^a	0,3725
3 ^a	0,4118
4 ^a	0,3529
5 ^a	0,4902
6 ^a	0,4118
7 ^a	0,4314
8 ^a	0,4510
9 ^a	0,4314
10 ^a	0,4706
Média	0,4255

Anexo 14 – Medições obtidas da importância das características VASARI na previsão do diagnóstico tumoral.

Medição	1 ^a VASARI	2 ^a VASARI	3 ^a VASARI
1 ^a	25	13	3
2 ^a	25	13	17
3 ^a	25	17	13
4 ^a	25	13	15
5 ^a	25	13	17
6 ^a	25	13	17
7 ^a	25	13	17
8 ^a	13	25	17
9 ^a	25	13	6
10 ^a	25	13	15
11 ^a	25	17	13
12 ^a	25	13	6
13 ^a	25	13	17

14^a	25	17	13
15^a	13	17	25
16^a	25	13	17
17^a	25	6	13
18^a	25	13	15
19^a	25	13	17
20^a	25	13	17
Moda	25	13	17

Anexo 15 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos astrocitomas a partir da análise das características VASARI.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1^a	72,22%	76,47%
2^a	92,86%	76,47%
3^a	76,47%	76,47%
4^a	82,35%	82,35%
5^a	77,78%	82,35%
6^a	66,67%	82,35%
7^a	61,90%	76,47%
8^a	82,35%	82,35%
9^a	63,64%	82,35%
10^a	73,68%	82,35%
Média	74,99%	80%

Anexo 16 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligodendrogliomas a partir da análise das características VASARI.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1^a	54,84%	80,95%
2^a	60%	100%
3^a	57,58%	90,48%
4^a	63,33%	90,48%
5^a	61,29%	90,48%

6^a	58,62%	80,95%
7^a	55,17%	76,19%
8^a	61,29%	90,48%
9^a	59,26%	76,19%
10^a	69,23%	85,71%
Média	60,1%	86,2%

Anexo 17 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligoastrocitomas a partir da análise das características VASARI.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1^a	100%	15,38%
2^a	100%	15,38%
3^a	100%	8%
4^a	100%	30,77%
5^a	100%	15,38%
6^a	100%	8%
7^a	100%	8%
8^a	100%	23,08%
9^a	100%	15,38%
10^a	100%	23,08%
Média	100%	16,24%

Anexo 18 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do grau tumoral a partir da análise das características VASARI.

Medição	
1^a	0,98
2^a	0,98
3^a	0,98
4^a	0,94
5^a	0,94
6^a	0,98
7^a	0,92

8ª	1
9ª	0,98
10ª	0,98
Média	0,968

Anexo 19 – Medições obtidas da importância das características VASARI na previsão do grau tumoral.

Medição	1ª VASARI	2ª VASARI	3ª VASARI
1ª	6	5	11
2ª	6	5	11
3ª	6	5	11
4ª	6	5	13
5ª	5	6	11
6ª	6	5	4
7ª	5	6	4
8ª	6	5	1
9ª	6	5	11
10ª	6	5	29
11ª	6	5	11
12ª	6	5	4
13ª	5	6	11
14ª	6	5	11
15ª	5	6	4
16ª	6	5	4
17ª	5	6	11
18ª	5	6	4
19ª	6	5	4
20ª	6	5	11
Moda	6	5	11

Anexo 20 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 2 tumoral a partir da análise das características VASARI.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	100%
2 ^a	100%	95,45%
3 ^a	100%	100%
4 ^a	100%	95,45%
5 ^a	100%	100%
6 ^a	100%	100%
7 ^a	100%	95,45%
8 ^a	100%	100%
9 ^a	100%	100%
10 ^a	100%	100%
Média	100%	98,64%

Anexo 21 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 3 tumoral a partir da análise das características VASARI.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	100%
2 ^a	96,56%	100%
3 ^a	100%	100%
4 ^a	96,56%	100%
5 ^a	100%	100%
6 ^a	100%	100%
7 ^a	96,56%	100%
8 ^a	100%	100%
9 ^a	100%	100%
10 ^a	100%	100%
Média	98,97%	100%

Anexo 22 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do diagnóstico tumoral a partir da análise das características radiômicas.

Medição	
1^a	0,2593
2^a	0,2407
3^a	0,2593
4^a	0,3333
5^a	0,2963
6^a	0,3889
7^a	0,4259
8^a	0,3333
9^a	0,3333
10^a	0,3333
Média	0,32024

Anexo 23 – Medições obtidas das cinco características radiômicas mais importantes na previsão do diagnóstico tumoral.

Medição					
1 ^a	FLAIRNCETHomogeneidade	T2EDEntropiaLog10	T2EDEnergia	T2NCETContraste	T2EDHomogeneidade
2 ^a	T2NCETDissimilaridade	T1GdNCETContraste	T2EDEntropiaLog2	T2EDCorrelação	T2EDEntropiaLog10
3 ^a	T2EDEnergia	T1GdNCETContraste	T2EDHomogeneidade	T2NCETContraste	T2EDEntropiaLog10
4 ^a	T2EDEntropiaLog10	T1GdNCETContraste	T2EDEnergia	FLAIRNCETEnergia	FLAIREDHomogeneidade
5 ^a	T2NCETDissimilaridade	T2EDHomogeneidade	T2EDEnergia	T2EDEntropiaLog10	T2EDCorrelação
6 ^a	T2NCETDissimilaridade	FLAIRNCETHomogeneidade	T2EDEnergia	T2EDHomogeneidade	T2NCETContraste
7 ^a	T2NCETDissimilaridade	T2EDEntropiaLog2	T1GdNCETContraste	FLAIRNCETEntropiaLog10	T1NCETContraste
8 ^a	T2NCETHomogeneidade	T2NCETHomogeneidade	T2EDEnergia	T2NCETDissimilaridade	T2EDCorrelação
9 ^a	T1GdNCETContraste	T2EDEnergia	T2NCETContraste	FLAIRNCETHomogeneidade	T2EDEntropiaLog10
10 ^a	T2NCETDissimilaridade	T1GdNCETContraste	T2EDEnergia	FLAIREDEntropiaLog10	T2EDCorrelação
11 ^a	T2EDHomogeneidade	T2EDEntropiaLog10	T2EDEntropiaLog2	T1GdNCETContraste	T2EDEnergia
12 ^a	T2EDEnergia	T2EDEntropiaLog10	T2EDCorrelação	FLAIRNCETDissimilaridade	T2NCETContraste
13 ^a	T2NCETDissimilaridade	T2EDEnergia	T2EDHomogeneidade	T2EDCorrelação	T1GdNCETContraste
14 ^a	T1GdNCETContraste	T2EDEntropiaLog2	T2EDEntropiaLog10	T2EDEnergia	T2NCETEntropiaLog2
15 ^a	T1GdNCETContraste	T2EDCorrelação	FLAIRNCETHomogeneidade	T2EDEnergia	T2EDEntropiaLog2
16 ^a	T2EDCorrelação	T2NCETDissimilaridade	T2EDEntropiaLog2	T2NCETContraste	T2NCETHomogeneidade
17 ^a	FLAIRNCETDissimilaridade	T1GdNCETContraste	T2EDEnergia	T2NCETContraste	FLAIREDEntropiaLog10
18 ^a	T2EDCorrelação	T2NCETEntropiaLog2	T2EDEnergia	T2EDHomogeneidade	T2EDEntropiaLog10
19 ^a	T2EDEntropiaLog2	T2EDHomogeneidade	T2EDEntropiaLog10	FLAIRNCETHomogeneidade	FLAIRNCETEnergia
20 ^a	T1GdNCETContraste	FLAIRNCETDissimilaridade	T2NCETDissimilaridade	T2EDEntropiaLog10	FLAIRNCETHomogeneidade

Anexo 24 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos astrocitomas a partir da análise das características radiômicas.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	77,78%
2 ^a	100%	77,78%
3 ^a	100%	83,33%
4 ^a	100%	83,33%
5 ^a	100%	77,78%
6 ^a	100%	77,78%
7 ^a	100%	77,78%
8 ^a	100%	83,33%
9 ^a	100%	94,44%
10 ^a	100%	77,78%
Média	100%	81,11%

Anexo 25 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligodendrogliomas a partir da análise das características radiômicas.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	73,33%	100%
2 ^a	73,33%	100%
3 ^a	73,33%	100%
4 ^a	75,86%	100%
5 ^a	75,86%	100%
6 ^a	73,33%	100%
7 ^a	73,33%	100%
8 ^a	70,97%	100%
9 ^a	78,57%	100%
10 ^a	75,86%	100%
Média	74,38%	100%

Anexo 26 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão dos oligoastrocitomas a partir da análise das características radiômicas.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	71,43%
2 ^a	100%	71,43%
3 ^a	100%	64,29%
4 ^a	100%	71,43%
5 ^a	100%	78,57%
6 ^a	100%	71,43%
7 ^a	100%	71,43%
8 ^a	100%	57,14%
9 ^a	100%	64,29%
10 ^a	100%	78,57%
Média	100%	70%

Anexo 27 – Medições obtidas da acurácia de generalização do classificador na previsão do grau tumoral a partir da análise das características radiômicas.

Medição	
1 ^a	0,8113
2 ^a	0,7736
3 ^a	0,7925
4 ^a	0,7736
5 ^a	0,7736
6 ^a	0,8679
7 ^a	0,8679
8 ^a	0,7547
9 ^a	0,7547
10 ^a	0,7170
Média	0,7887

Anexo 28 – Medições obtidas das cinco características radiômicas mais importantes na previsão do grau tumoral

Medição					
1ª	T1CETCorrelação	T2CETContraste	T1GdCETEntropiaLog2	T1GdEDDissimilaridade	FLAIRCETContraste
2ª	FLAIRCETCorrelação	T1CETHomogeneidade	T2CETContraste	T1CETCorrelação	T2CETEntropiaLog10
3ª	T2CETContraste	T2CETDissimilaridade	T1CETHomogeneidade	T1CETCorrelação	FLAIRCETEntropiaLog10
4ª	T2CETContraste	T1CETHomogeneidade	T2CETDissimilaridade	T2CETHomogeneidade	FLAIREDEntropiaLog10
5ª	T2CETContraste	FLAIREDEnergia	T2CETEntropiaLog2	T2CETDissimilaridade	T1GdEDEntropiaLog2
6ª	T2CETDissimilaridade	T2CETContraste	T1CETCorrelação	T1CETHomogeneidade	FLAIREDHomogeneidade
7ª	FLAIREDHomogeneidade	T2CETContraste	T1CETCorrelação	FLAIRCETEntropiaLog10	FLAIREDEnergia
8ª	T2CETDissimilaridade	FLAIREDEntropiaLog10	T2CETEntropiaLog2	T1CETCorrelação	FLAIREDEnergia
9ª	T2CETDissimilaridade	T1CETEnergia	T1CETCorrelação	T2CETEntropiaLog10	T2CETContraste
10ª	T1CETHomogeneidade	T1CETCorrelação	T2CETEntropiaLog10	T1GdEDHomogeneidade	T2CETDissimilaridade
11ª	T1CETCorrelação	T2CETDissimilaridade	T1CETHomogeneidade	T2CETContraste	T1GdEDContraste
12ª	T2CETDissimilaridade	FLAIREDHomogeneidade	T1CETCorrelação	T2CETEntropiaLog10	T2CETContraste
13ª	T1CETCorrelação	T2CETDissimilaridade	T1CETEnergia	FLAIREDHomogeneidade	T1GdEDHomogeneidade
14ª	T2CETEntropiaLog2	FLAIREDHomogeneidade	FLAIREDHomogeneidade	FLAIRCETEntropiaLog10	T2CETEntropiaLog10
15ª	T1CETCorrelação	T1CETHomogeneidade	T2CETDissimilaridade	T2NCETHomogeneidade	T2CETContraste
16ª	T2CETContraste	T2CETEntropiaLog2	T2CETDissimilaridade	FLAIRCETEntropiaLog2	T1CETCorrelação
17ª	T2CETContraste	T1CETCorrelação	T2CETDissimilaridade	T1EDCorrelação	T1CETEnergia
18ª	T1CETCorrelação	T2CETEntropiaLog2	T2CETContraste	T2NCETHomogeneidade	FLAIREDEntropiaLog2
19ª	T1CETHomogeneidade	T2CETDissimilaridade	T1EDCorrelação	T2CETContraste	T1CETCorrelação
20ª	T1CETHomogeneidade	T1CETCorrelação	T2CETContraste	T1EDCorrelação	T2CETEntropiaLog10

Anexo 29 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 2 tumoral a partir da análise das características radiômicas.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	100%	95,65%
2 ^a	100%	95,65%
3 ^a	100%	100%
4 ^a	95,83%	100%
5 ^a	100%	95,65%
6 ^a	100%	100%
7 ^a	100%	95,65%
8 ^a	100%	100%
9 ^a	95,65%	95,65%
10 ^a	95,65%	95,65%
Média	98,71%	97,39%

Anexo 30 – Medições obtidas da precisão e sensibilidade do classificador na previsão do grau 3 tumoral a partir da análise das características radiômicas.

Medição	Precisão	Sensibilidade
1 ^a	96,77%	100%
2 ^a	96,77%	100%
3 ^a	100%	100%
4 ^a	100%	96,67%
5 ^a	96,77%	100%
6 ^a	100%	100%
7 ^a	96,77%	100%
8 ^a	100%	100%
9 ^a	96,77%	96,77%
10 ^a	96,77%	96,77%
Média	98,06%	99,02%